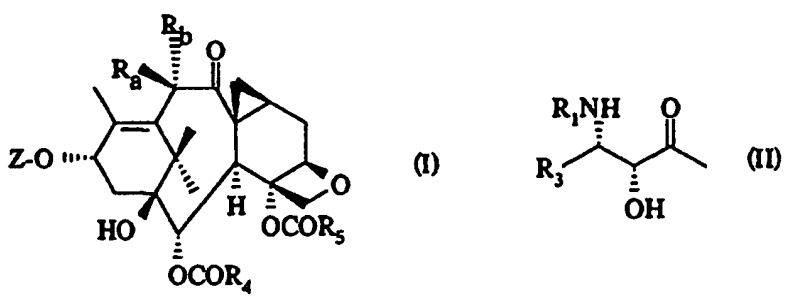


10824 030  
8104/04Serial No., 10/824,030  
Filing Date: April 14, 2004  
Eric Didier, et al  
FRAV2003/0008 US NP

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION E

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>C07D 305/14, A61K 31/335</b>	<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 95/33736</b> (43) Date de publication internationale: 14 décembre 1995 (14.12.95)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR95/00735</p> <p>(22) Date de dépôt international: 7 juin 1995 (07.06.95)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 94/07049 9 juin 1994 (09.06.94) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BOUCHARD, Hervé [FR/FR]; 114, avenue Danielle-Casanova, F-94200 Ivry-sur-Seine (FR). BOURZAT, Jean-Dominique [FR/FR]; 36, boulevard de la Libération, F-94300 Vincennes (FR). COMMERÇON, Alain [FR/FR]; 1 bis, rue Charles-Floquet, F-94400 Vitry-sur-Seine (FR). TERRIER, Corinne [FR/FR]; 32 bis, boulevard de Chanzy, F-93190 Livry-Gargan (FR). ZUCCO, Martine [FR/FR]; 24, rue Adrien-Tessier, F-94320 Thiais (FR).</p> <p>(74) Mandataire: PILARD, Jacques; Rhone-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, UG, US, UZ, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), brevet ARIPO (KE, MW, SD, SZ, UG).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</p>	
<p>(54) Title: NEW TAXOIDS, PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM</p> <p>(54) Titre: NOUVEAUX TAXOÏDES, LEUR PRÉPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT</p> <p>(57) Abstract</p> <p>New taxoids having general formula (I), (II) preparation thereof and pharmaceutical compositions containing them. In general formula (I): R<sub>a</sub> is hydrogen, hydroxy, alkoxy, acyloxy, alkoxyacetoxy, and R<sub>b</sub> is hydrogen or R<sub>a</sub> and R<sub>b</sub> form together with the carbon atom to which they are linked a ketone function, Z is a hydrogen atom or a radical having general formula (II) wherein R<sub>1</sub> is an optionally substituted benzoyl radical, a thenyl or furoyl radical or a radical R<sub>2</sub>-O-CO- wherein R<sub>2</sub> is an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, bicycloalkyl, optionally substituted phenyl or heterocyclyl radical; R<sub>3</sub> is an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, phenyl, naphthyl or heterocyclic aromatic radical, and R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub>, similar or different, represent an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, bicycloalkyl, aryl or heterocyclyl radical, with the condition that R<sub>5</sub> does not represent a methyl radical. The new products having general formula (I) wherein Z is a radical having general formula (II) have remarkable antitumoral and antileukaemic properties.</p> <div data-bbox="584 1207 1364 1501"></div> <p>(57) Abrégé</p> <p>Nouveaux taxoïdes de formules générales (I), (II), leur préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent. Dans la formule générale (I): R<sub>a</sub> représente hydrogène, hydroxy, alcoxy, acyloxy, alkoxyacétoxy et R<sub>b</sub> représente hydrogène ou bien R<sub>a</sub> et R<sub>b</sub> forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés une fonction cétone; Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R<sub>1</sub> représente un radical benzoyle éventuellement substitué, thényle ou furoyle ou un radical R<sub>2</sub>-O-CO- dans lequel R<sub>2</sub> représente un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, cycloalcényle, bicycloalcoyle, phényle éventuellement substitué ou hétérocyclyle; R<sub>3</sub> représente un radical alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, cycloalcényle, bicycloalcoyle, aryle ou hétérocyclyle, R<sub>5</sub> ne pouvant pas représenter un radical méthyle. Les nouveaux produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) présentent des propriétés antitumorales et antileucémiques remarquables.</p>		

BEST AVAILABLE COPY

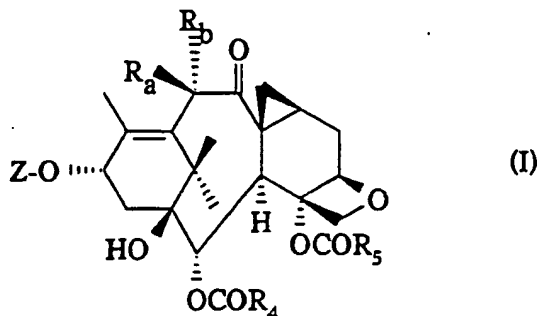
# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

NOUVEAUX TAXOÏDES, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS  
PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

La présente invention concerne de nouveaux taxoïdes de formule générale :

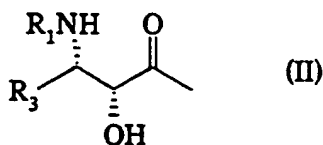


5 dans laquelle :

$R_a$  représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, acyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxyacétoxy dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et  $R_b$  représente un atome d'hydrogène ou bien  $R_a$  et  $R_b$  forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés une fonction cétone,

10

$Z$  représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale :



dans laquelle :

$R_1$  représente un radical benzoyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou trifluorométhyle, thénoyle ou furoyle, ou un radical  $R_2$ -O-CO- dans lequel  $R_2$  représente :

15

- un radical alcoyle contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4

20

25

atomes de carbone ou par un radical phényl alcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle (éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone), cyano, carboxy ou alcoxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,

- un radical phényle ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical hétérocyclique aromatique à 5 chaînons choisi de préférence parmi les radicaux furyle et thiényle,

- ou un radical hétérocyclique saturé contenant 4 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,

15  $R_3$  représente un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, aralcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, 20 hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluorométhyle, ou un hétérocycle aromatique ayant 5 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes, 25 identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre et éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, aryles, amino, alcoylamino, dialcoylamino, alcoxycarbonylamino, acyle, arylcarbonyle, cyano, carboxy, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle ou alcoxycarbonyle, étant 30 entendu que, dans les substituants des radicaux phényle,  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyle et hétérocycliques aromatiques, les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone et que les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 2 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyles, et

35  $R_4$  et  $R_5$ , identiques ou différents, représentent

- un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone ou bicycloalcoyle contenant 7 à 11 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylalcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle éventuellement substitué, cyano, carboxy ou alcoyloxy-carbonyl dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,
- ou un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, aralcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonyl-amino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyl, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro, azido, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy,
- ou un radical hétérocyclyle saturé ou non saturé contenant 4 à 6 chaînons et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,
- étant entendu que R<sub>5</sub> ne peut pas représenter un radical méthyle,
- étant entendu que les radicaux cycloalcoyles, cycloalcényles ou bicycloalcoyles peuvent être éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone.

De préférence les radicaux aryles pouvant être représentés par R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et/ou R<sub>5</sub> sont des radicaux phényles ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyles éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, arylalcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyl, carbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro, azido, trifluorométhyle et trifluorométhoxy, étant entendu que les radicaux alcoyles et les

portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone, que les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 2 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyles, et que le radical R<sub>5</sub> ne peut pas représenter un radical méthyle.

5 De préférence les radicaux hétérocycliques pouvant être représentés par R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et/ou R<sub>5</sub> sont des radicaux hétérocycliques aromatiques ayant 5 chaînons et contenant un ou plusieurs atomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre, éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, 10 chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, aryles contenant 6 à 10 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, aryloxy contenant 6 à 10 atomes de carbone, amino, alcoylamino contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, acylamino dont la partie acyle contient 1 à 4 atomes de carbone, 15 alcoxycarbonylamino contenant 1 à 4 atomes de carbone, acyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, arylcarbonyle dont la partie aryle contient 6 à 10 atomes de carbone, cyano, carboxy, carbamoyle, alcoylcarbamoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylcarbamoyle dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxycarbonyle dont la partie alcoxy contient 1 à 4 atomes de 20 carbone.

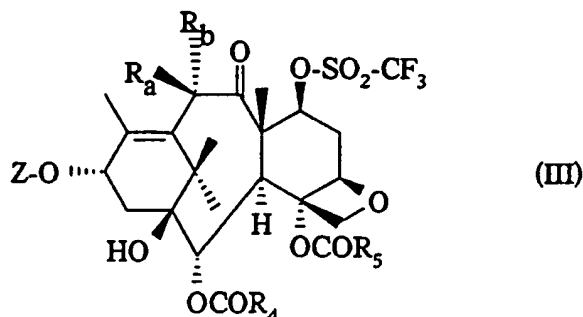
Plus particulièrement, la présente invention concerne les produits de formule générale (I) dans laquelle R<sub>a</sub> représente un radical hydroxy, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, acyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxycétoxy dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et R<sub>b</sub> représente un atome 25 d'hydrogène, Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R<sub>1</sub> représente un radical benzoyle ou un radical R<sub>2</sub>-O-CO- dans lequel R<sub>2</sub> représente un radical tert-butyle et R<sub>3</sub> représente un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle éventuellement substitué par 30 un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore) et les radicaux alcoyles (méthyle), alcoxy (méthoxy), dialcoylamino (diméthylamino), acylamino (acétylamino), alcoxycarbonylamino (tert-butoxycarbonylamino) ou trifluorométhyle ou un radical furyle-2 ou -3, thiényle-2 ou -3 ou thiazolyle-2, -4 ou -5 et R<sub>4</sub> représente un radical phényle éventuellement 35 substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis

parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcoxy, amino, alcoylamino, dialcoylamino, acylamino, alcoxycarbonylamino, azido, trifluorométhyle et trifluorométhoxy, ou un radical thiényle-2 ou -3 ou furyle-2 ou -3 et  $R_5$  représente un radical alcoyle éventuellement substitué contenant 1 à 4 atomes de carbone, étant entendu que  $R_5$  ne peut pas représenter un radical méthyle.

Plus particulièrement encore, la présente invention concerne les produits de formule générale (I) dans laquelle  $R_a$  représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy ou acétyloxy ou méthoxyacétoxy et  $R_b$  représente un atome d'hydrogène, Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle  $R_1$  représente un radical benzoyle ou un radical  $R_2-O-CO-$  dans lequel  $R_2$  représente un radical tert-butyle et  $R_3$  représente un radical isobutyle, isobutényle, butényle, cyclohexyle, phényle, furyle-2, furyle-3, thiényle-2, thiényle-3, thiazolyle-2, thiazolyle-4 ou thiazolyle-5 et  $R_4$  représente un radical phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène et  $R_5$  représente un radical alcoyle contenant 2 à 4 atomes de carbone.

Les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) présentent des propriétés antitumorales et antileucémiques remarquables.

Selon la présente invention, les produits de formule générale (I) dans laquelle  $R_a$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy, acyloxy ou alcoxyacétoxy,  $R_b$  représente un atome d'hydrogène,  $R_4$ ,  $R_5$  et Z sont définis comme précédemment peuvent être obtenus par action d'un halogénure de métal alcalin (chlorure de sodium, iodure de sodium, fluorure de potassium) ou d'un azoture de métal alcalin (azoture de sodium) ou d'un sel d'ammonium quaternaire ou d'un phosphate de métal alcalin sur un produit de formule générale :

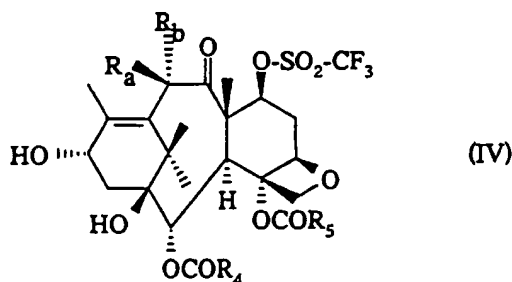


dans laquelle Z,  $R_4$  et  $R_5$  sont définis comme précédemment,  $R_a$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy, acyloxy, alcoxyacétoxy ou un radical hydroxy

protégé, et  $R_b$  représente un atome d'hydrogène, suivi, si nécessaire, du remplacement du groupement protecteur porté par  $R_a$  par un atome d'hydrogène.

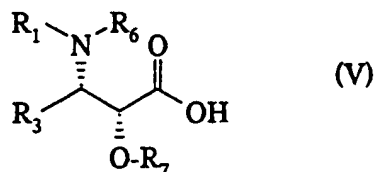
Généralement, la réaction est effectuée dans un solvant organique choisi parmi les éthers (tétrahydrofuranne, diisopropyléther, méthyl tert-butyléther) et les nitriles (acétonitrile) seul ou en mélange à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

Le produit de formule générale (III) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) peut être obtenu par estérification d'un produit de formule générale :



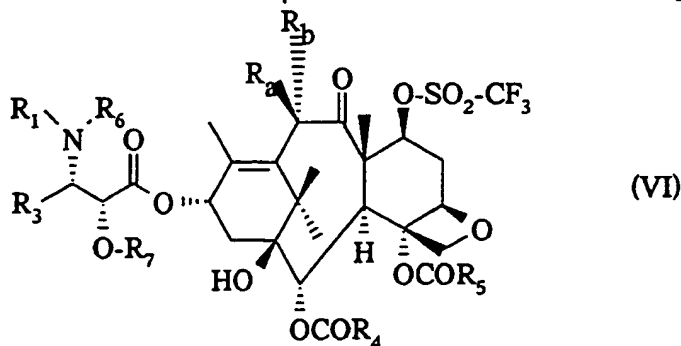
10

dans laquelle  $R_4$ ,  $R_5$  sont définis comme précédemment, et  $R_a$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy, acyloxy, alcoxyacétoxy ou un radical hydroxy protégé, et  $R_b$  représente un atome d'hydrogène, au moyen d'un acide de formule générale :



15

dans laquelle  $R_1$  et  $R_3$  sont définis comme précédemment, ou bien  $R_6$  représente un atome d'hydrogène et  $R_7$  représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, et ou bien  $R_6$  et  $R_7$  forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons, ou d'un dérivé de cet acide pour obtenir un ester de formule générale :



20



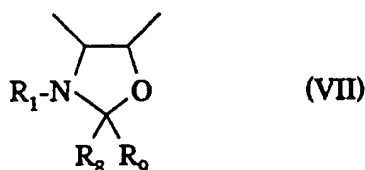
dans laquelle  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  et  $R_7$  sont définis comme précédemment, suivi du remplacement des groupements protecteurs représentés par  $R_7$  et/ou  $R_6$  et  $R_7$  par des atomes d'hydrogène et éventuellement  $R_a$ , lorsqu'il représente un radical acyloxy, alcoxyacétoxy ou un radical hydroxy protégé, par un radical hydroxy.

- 5           L'estérification au moyen d'un acide de formule générale (V) peut être effectuée en présence d'un agent de condensation (carbodiimide, carbonate réactif) et d'un agent d'activation (aminopyridines) dans un solvant organique (éther, ester, cétones, nitriles, hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures aliphatiques halogénés, hydrocarbures aromatiques) à une température comprise entre -10 et 90°C.
- 10           L'estérification peut aussi être réalisée en utilisant l'acide de formule générale (V) sous forme d'anhydride en opérant en présence d'un agent d'activation (aminopyridines) dans un solvant organique (éthers, esters, cétones, nitriles, hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures aliphatiques halogénés, hydrocarbures aromatiques) à une température comprise entre 0 et 90°C.
- 15           L'estérification peut aussi être réalisée en utilisant l'acide de formule générale (V) sous forme d'halogénure ou sous forme d'anhydride avec un acide aliphatique ou aromatique, éventuellement préparé in situ, en présence d'une base (amine aliphatique tertiaire) en opérant dans un solvant organique (éthers, esters, cétones, nitriles, hydrocarbures aliphatiques, hydrocarbures aliphatiques halogénés,
- 20           hydrocarbures aromatiques) à une température comprise entre 0 et 80°C.
- Lorsque  $R_a$  représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy,  $R_a$  est de préférence un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyloxy.
- De préférence,  $R_6$  représente un atome d'hydrogène et  $R_7$  représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy ou bien  $R_6$  et  $R_7$  forment ensemble un
- 25           hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons.
- Lorsque  $R_6$  représente un atome d'hydrogène,  $R_7$  représente de préférence un radical méthoxyméthyle, éthoxy-1 éthyle, benzyloxyméthyle, triméthylsilyle, triéthylsilyle,  $\beta$ -triméthylsilyléthoxyméthyle, benzyloxycarbonyle ou tétrahydropyrannyle.
- 30           Lorsque  $R_6$  et  $R_7$  forment ensemble un hétérocycle, celui-ci est de préférence un cycle oxazolidine éventuellement mono-substitué ou gem-disubstitué en position -2.
- Le remplacement des groupements protecteurs  $R_7$  et/ou  $R_6$  et  $R_7$  par des atomes d'hydrogène et éventuellement de  $R_a$  par un radical hydroxy peut être
- 35           effectué, selon leur nature de la manière suivante :

1) lorsque  $R_6$  représente un atome d'hydrogène et  $R_7$  représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy,  $R_a$  représente un radical alcoxy, acyloxy ou alcoxyacétoxy, le remplacement des groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène s'effectue au moyen d'un acide minéral (acide chlorhydrique, acide sulfurique, acide fluorhydrique) ou organique (acide acétique, acide méthanesulfonique, acide trifluorométhanesulfonique, acide p.toluènesulfonique) utilisé seul ou en mélange en opérant dans un solvant organique choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés, les hydrocarbures aromatiques ou les nitriles à une température comprise entre -10 et 60°C,

2) lorsque  $R_6$  représente un atome d'hydrogène et  $R_7$  représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy,  $R_a$  représente un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyloxy, le remplacement du groupement protecteur  $R_7$  est effectué dans les conditions décrites ci-dessus sous 1) et celui de  $R_a$  par traitement par le zinc, éventuellement associé à du cuivre, en présence d'acide acétique à une température comprise entre 30 et 60°C ou au moyen d'un acide minéral ou organique tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide acétique en solution dans un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone (méthanol, éthanol, propanol, isopropanol) ou dans un ester aliphatique (acétate d'éthyle, acétate d'isopropyle acétate de n.butyle) en présence de zinc éventuellement associé à du cuivre,

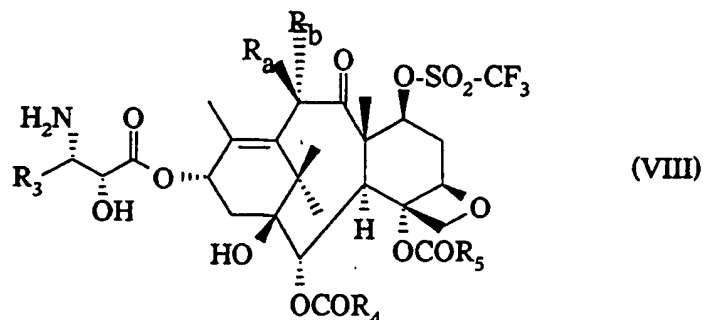
3) lorsque  $R_6$  et  $R_7$  forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons et plus particulièrement un cycle oxazolidine de formule générale :



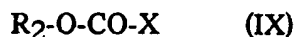
dans laquelle  $R_1$  est défini comme précédemment,  $R_8$  et  $R_9$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical aralcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et la partie aryle représente, de préférence, un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical aryle représentant, de préférence un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou bien  $R_8$  représente un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de

carbone ou un radical trihalométhyle tel que trichlorométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle tel que trichlorométhyle et R<sub>9</sub> représente un atome d'hydrogène, ou bien R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant 4 à 7 chaînons, et R<sub>a</sub> représente un radical acyloxy ou alcoxyacétoxy ou trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyloxy, le remplacement du groupement protecteur formé par R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> par des atomes d'hydrogène et de R<sub>a</sub> par un radical hydroxy peut être effectué, selon les significations de R<sub>a</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub>, de la manière suivante :

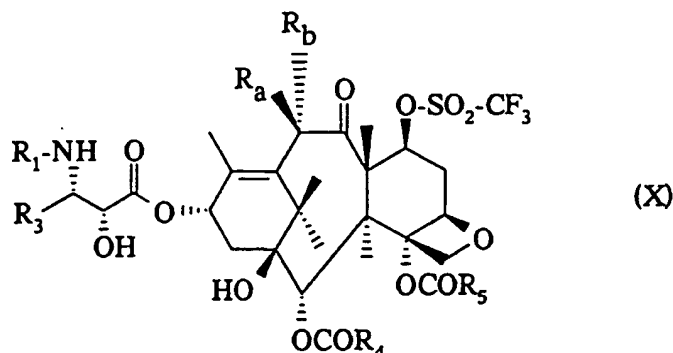
a) lorsque R<sub>1</sub> représente un radical tert-butoxycarbonyl, R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub>, identiques ou différents, représentent un radical alcoyle ou un radical aralcoyle (benzyle) ou aryle (phényle), ou bien R<sub>8</sub> représente un radical trihalométhyle ou un radical phényle substitué par un radical trihalométhyle, et R<sub>9</sub> représente un atome d'hydrogène, ou bien R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> forment ensemble un cycle ayant de 4 à 7 chaînons, le traitement de l'ester de formule générale (VI) par un acide minéral ou organique éventuellement dans un solvant organique tel qu'un alcool conduit au produit de formule générale :



dans laquelle R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont définis comme précédemment, qui est acylé au moyen de chlorure de benzoyle dans lequel le noyau phényle est éventuellement substitué, de chlorure de thényle, de chlorure de furoyle ou d'un produit de formule générale :



dans laquelle R<sub>2</sub> est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène (fluor, chlore) ou un reste -O-R<sub>2</sub> ou -O-CO-O-R<sub>2</sub>, pour obtenir un produit de formule générale :



dans laquelle  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont définis comme précédemment, dont le groupement protecteur  $R_a$ , lorsqu'il représente un radical hydroxy protégé, est remplacé, si nécessaire, par un radical hydroxy.

5 De préférence, le produit de formule générale (VI) est traité par l'acide formique à une température voisine de 20°C.

De préférence, l'acylation du produit de formule générale (VIII) au moyen d'un chlorure de benzoyle dans lequel le radical phényle est éventuellement substitué, de chlorure de thényle ou de chlorure de furoyle ou d'un produit de formule générale  
 10 (IX) est effectuée dans un solvant organique inerte choisi parmi les esters tels que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle et les hydrocarbures aliphatiques halogénés tels que le dichlorométhane ou le dichloro-1,2 éthane en présence d'une base minérale telle que le bicarbonate de sodium ou organique telle que la triéthylamine. La réaction est effectuée à une température comprise entre 0 et  
 15 50°C, de préférence voisine de 20°C.

De préférence, le remplacement du groupement protecteur de  $R_a$ , lorsqu'il représente un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyloxy, est effectué dans les conditions décrites précédemment sous 2),

b) lorsque  $R_1$  représente un radical benzoyle éventuellement substitué,  
 20 thényle ou furoyle ou un radical  $R_2O-CO-$  dans lequel  $R_2$  est défini comme précédemment,  $R_8$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical phényle substitué par un ou plusieurs radicaux alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone et  $R_9$  représente un atome d'hydrogène, le remplacement du groupement protecteur formé par  $R_6$  et  $R_7$  par des atomes  
 25 d'hydrogène s'effectue en présence d'un acide minéral (acide chlorhydrique, acide sulfurique) ou organique (acide acétique, acide méthane-sulfonique, acide trifluorométhanesulfonique, acide p.toluènesulfonique) utilisé seul ou en mélange en quantité stoechiométrique ou catalytique, en opérant dans un solvant organique

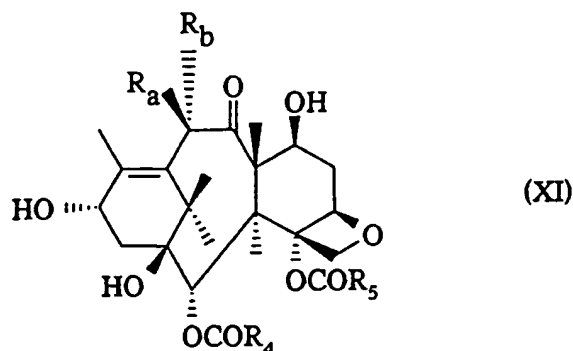
choisi parmi les alcools, les éthers, les esters, les hydrocarbures aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés et les hydrocarbures aromatiques à une température comprise entre -10 et 60°C, de préférence entre 15 et 30°C et le remplacement du groupement protecteur de  $R_a$ , lorsqu'il représente un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyloxy par un atome d'hydrogène, s'effectue dans les conditions décrites précédemment sous 2).

4) lorsque  $R_a$  représente un radical alcoxyacétyle et  $R_6$  et  $R_7$  sont définis comme au point 1) ci-dessus, on effectue d'abord le remplacement du groupement protecteur  $R_7$  par un atome d'hydrogène en opérant dans les conditions acides décrites au point 1) ci-dessus, puis remplace éventuellement  $R_a$  par un radical hydroxy par traitement en milieu alcalin ou par action d'un halogénure de zinc dans des conditions qui ne touchent pas au reste de la molécule. Généralement, le traitement alcalin est effectué par action de l'ammoniac en milieu hydro-alcoolique à une température voisine de 20°C. Généralement, le traitement par un halogénure de zinc, de préférence l'iodure de zinc est effectué dans le méthanol à une température voisine de 20°C.

5) lorsque  $R_a$  représente un radical alcoxyacétoxy et  $R_6$  et  $R_7$  sont définis comme au point 2-a) ci-dessus, on effectue le remplacement du radical  $R_a$  par un radical hydroxy par traitement en milieu alcalin ou par traitement par un halogénure de zinc dans les conditions décrites au point 3) ci-dessus, puis traite le produit de formule générale (VI) obtenu dans les conditions de déprotection et d'acylation décrites au point 2-a) ci-dessus.

6) lorsque  $R_a$  représente un radical alcoxyacétoxy et  $R_6$  et  $R_7$  sont définis comme au point 2-b) ci-dessus, on effectue le remplacement du radical  $R_a$  par un radical hydroxy par traitement en milieu alcalin ou par traitement par un halogénure de zinc dans les conditions décrites au point 3) ci-dessus, puis traite le produit obtenu dans les conditions décrites au point 2-b) ci-dessus.

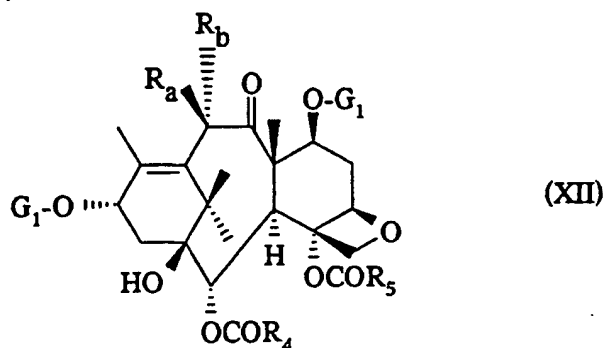
Selon l'invention, les produits de formule générale (III) dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$  sont définis comme précédemment,  $R_a$  représente atome d'hydrogène ou un radical alcoxy, acyloxy ou alcoxyacétoxy, et  $R_b$  représente un atome d'hydrogène, ou bien  $R_a$  et  $R_b$  forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés, une fonction cétone et Z représente un atome d'hydrogène peuvent être obtenus par action d'un dérivé de l'acide trifluorométhanesulfonique tel que l'anhydride ou le N-phényl trifluorométhanesulfonimide sur un produit de formule générale :



dans laquelle  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont définis comme précédemment.

Généralement, la réaction s'effectue dans un solvant organique inerte (hydrocarbures aliphatiques éventuellement halogénés, hydrocarbures aromatiques) en présence d'une base organique telle qu'une amine tertiaire aliphatique (triéthylamine) ou la pyridine à une température comprise entre  $-50$  et  $+20^\circ\text{C}$ .

Les produits de formule générale (XI) dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$  sont définis comme précédemment,  $R_a$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy, acyloxy ou alcoxyacétoxy ou un radical hydroxy protégé,  $R_b$  représente un atome d'hydrogène, peuvent être obtenus par action de l'acide fluorhydrique ou de l'acide trifluoroacétique dans un solvant organique basique, tel que la pyridine éventuellement substituée par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou la triéthylamine éventuellement en association avec un solvant organique inerte tel que le chlorure de méthylène ou l'acétonitrile ou le tétrahydrofurane à une température comprise entre  $20$  et  $80^\circ\text{C}$  sur un produit de formule générale :

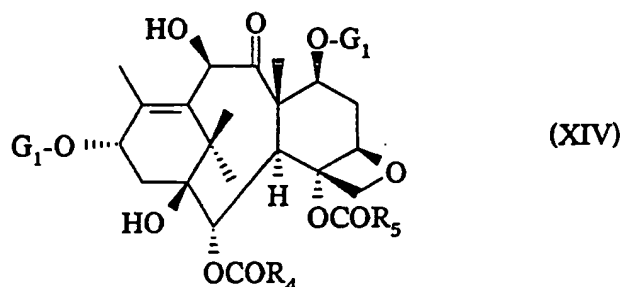


dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$  sont définis comme précédemment,  $R_a$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy, acyloxy ou alcoxyacétoxy ou un radical hydroxy protégé,  $R_b$  représente un atome d'hydrogène, et les symboles  $G_1$ , qui sont identiques représentent un radical triacylsilyle.

Le produit de formule générale (XII) peut être obtenu par action d'un produit de formule générale :



5 dans laquelle R représente un radical alcoyle, alcanoyle ou alcoxyacétyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy et Y représente un atome d'halogène sur un produit de formule générale :



dans laquelle  $R_4$ ,  $R_5$  et  $G_1$  sont définis comme précédemment.

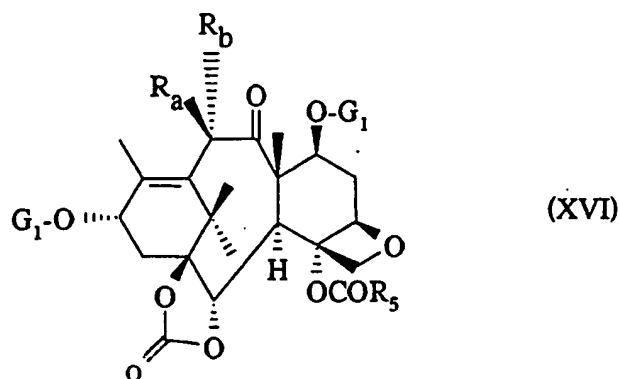
10 Lorsque R représente un radical alcoyle ou alcoxyacétyle il est particulièrement avantageux d'opérer dans un solvant organique basique tel que la pyridine ou dans un solvant organique inerte tel que le chlorure de méthylène, le chloroforme ou le dichloro-1,2 éthane en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine ou la pyridine à une température voisine de 0°C.

15 Lorsque R représente un radical alcoyle, il est particulièrement avantageux de métalliser préalablement la fonction hydroxy en -10 au moyen d'un hydrure alcalin (hydrure de sodium) ou d'un alcoylure métallique (butyllithium).

Le produit de formule générale (XIV) et éventuellement le produit de formule générale (XII) peuvent être obtenus par action d'un dérivé organométallique de formule générale :



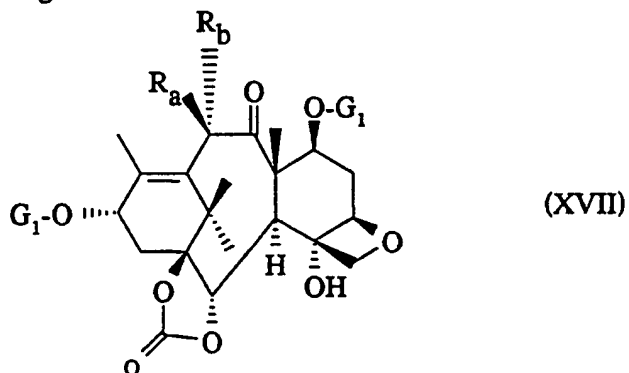
dans laquelle  $R_4$  est défini comme précédemment et M représente un atome métallique, de préférence un atome de lithium ou de magnésium, sur un produit de formule générale :



dans laquelle  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_5$  et  $G_1$  sont définis comme précédemment.

Généralement, la réaction est effectuée dans un solvant organique tel qu'un éther (tétrahydrofuranne) à une température inférieure à  $-50^{\circ}\text{C}$ , de préférence voisine de  $-78^{\circ}\text{C}$ .

Le produit de formule générale (XVI) peut être obtenu par estérification d'un produit de formule générale :



dans laquelle  $R_a$ ,  $R_b$  et  $G_1$  sont définis comme précédemment, au moyen d'un acide de formule générale :

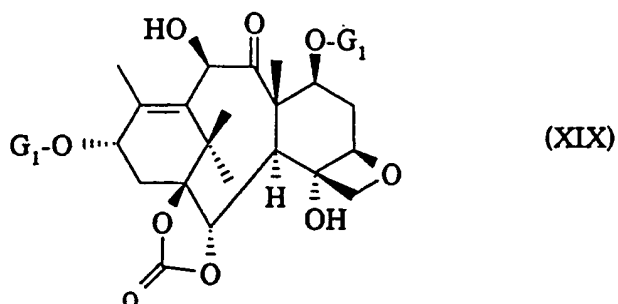


dans laquelle  $R_5$  est défini comme précédemment, ou d'un dérivé de cet acide tel qu'un halogénure ou un anhydride en présence d'un agent de condensation ou d'une base minérale ou organique.

Le produit de formule générale (XVII) peut être obtenu par action d'un produit de formule générale (XIII) sur un produit de formule générale :

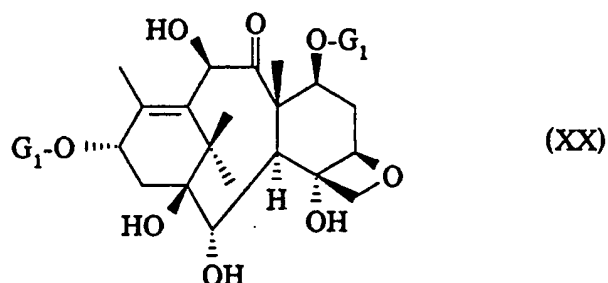


15



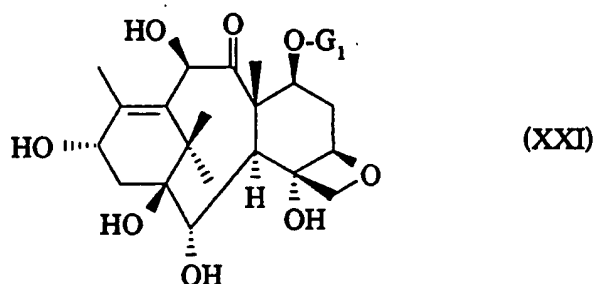
dans laquelle G<sub>1</sub> est défini comme précédemment dans les conditions décrites précédemment pour l'action d'un produit de formule générale (XIII) sur un produit de formule générale (XIV).

- 5 Le produit de formule générale (XIX) peut être préparé par action du phosgène ou d'un de ses dérivés tel que le triphosgène sur un produit de formule générale :



- 10 dans laquelle G<sub>1</sub> est défini comme précédemment en opérant dans un solvant organique basique tel que la pyridine à une température inférieure à -50°C, de préférence voisine de -78°C.

Le produit de formule générale (XX) peut être préparé par action d'un halogénotrialkoxysilane sur un produit de formule générale :



- 15 dans laquelle G<sub>1</sub> est défini comme précédemment en opérant dans un solvant organique basique.

Le produit de formule générale (XXI) peut être préparé dans les conditions décrites par D.G.I. Kingston et coll., Journal of Nat. Prod. , 56, 884 (1993).

Les produits de formule générale (I) dans laquelle  $R_a$  et  $R_b$  représentent chacun un atome d'hydrogène peuvent être obtenus par réduction électrolytique d'un produit de formule générale (I) dans laquelle  $R_a$  représente un radical hydroxy ou un radical acyloxy ou alcoxyacétoxy ou dans les conditions décrites dans la demande internationale PCT WO 93/06093.

Les produit de formule générale (I) dans laquelle  $R_a$  et  $R_b$  forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés une fonction cétone peuvent être obtenus par oxydation d'un produit de formule générale (I) dans laquelle  $R_a$  représente un radical hydroxy et  $R_b$  représente un atome d'hydrogène au moyen, par exemple, de chlorochromate de pyridinium, de dichromate de pyridinium, de bichromate de potassium, de bichromate d'ammonium ou de bioxyde de manganèse.

Les nouveaux produits de formule générale (I) obtenus par la mise en oeuvre des procédés selon l'invention peuvent être purifiés selon les méthodes connues telles que la cristallisation ou la chromatographie.

Les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) présentent des propriétés biologiques remarquables.

In vitro, la mesure de l'activité biologique est effectuée sur la tubuline extraite de cerveau de porc par la méthode de M.L. Shelanski et coll., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 70, 765-768 (1973). L'étude de la dépolymérisation des microtubules en tubuline est effectuée selon la méthode de G. Chauvière et coll., C.R. Acad. Sci., 293, série II, 501-503 (1981). Dans cette étude les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) se sont montrés au moins aussi actifs que le taxol et le Taxotère.

In vivo, les produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) se sont montrés actifs chez la souris greffée par le mélanome B16 à des doses comprises entre 1 et 10 mg/kg par voie intrapéritonéale, ainsi que sur d'autres tumeurs liquides ou solides.

Les nouveaux produits ont des propriétés anti-tumorales et plus particulièrement une activité sur les tumeurs qui sont résistantes au Taxol® ou au Taxotère®. De telles tumeurs comprennent les tumeurs du colon qui ont une expression élevée du gène mdr 1 (gène de la multi-drug resistance). La multi-drug resistance est un terme habituel se rapportant à la résistance d'une tumeur à différents produits de structures et de mécanismes d'action différents. Les taxoïdes sont généralement connus pour être fortement reconnus par des tumeurs expérimentales

telles que P388/DOX, une lignée cellulaire sélectionnée pour sa résistance à la doxorubicine (DOX) qui exprime mdr 1.

Les exemples suivants illustrent la présente invention.

### EXEMPLE 1

- 5 A une solution de 0,193 g de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-4 propionate-(2R,4S) de benzyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxy-acétoxy-10 $\beta$  oxo-9 propanoyloxy-4 $\alpha$  trifluorométhanesulfonyloxy-7 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  dans 2,5 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile et 0,250 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, on ajoute successivement 0.096 g de tamis moléculaire 4Å en poudre, 0,290 g de chlorure de sodium. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à une température voisine de 75°C pendant 5 heures puis, à une température voisine de 20°C, additionné de 10 75 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est décantée, lavée par 2 fois 40 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et 15 concentrée à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. On obtient 0,150 g d'un produit que l'on purifie par chromatographie sur 80 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 1 cm de diamètre (éluant : dichlorométhane-méthanol : 98/2 en volumes) en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite 20 (2,7kPa) à 40°C. On obtient 0,080 g de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,4S) de benzyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxy-acétoxy-10 $\beta$  méthylène-7 $\beta$ ,8 nor-19 oxo-9 propanoyloxy-4 $\alpha$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  dont les caractéristiques sont les suivantes :
- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm) : 1,24 (t, J = 7.5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> éthyle) ; 1,24 (s, 6H : CH<sub>3</sub>) ; 1,27 (s, 9H : C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,42 (mt, 1H : H 7) ; 1,68 et 2,24 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 19) ; 1,86 (s, 1H OH en 1) ; 1,86 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,12 et 2,86 (respectivement d et dt, J = 16 et J = 16 et 5 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; de 2,15 à 2,30 et 2,41 (respectivement mt et dd, J = 16 et 9 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,64 (mt, 2H : CH<sub>2</sub> éthyle) ; 3,26 (mt, 1H : OH en 2') ; 3,52 (s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 4,07 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 3) ; 4,04 et 4,33 (2d, J = 9 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,22 (AB limite, J = 16 Hz, 2H : OCOCH<sub>2</sub>O) ; 4,62 (mt, 1H : H en 2') ; 4,70 (d, J = 4 Hz, 1H : H en 5) ; 5,28 (md, 2H : H en 3' et CONH) ; 5,67 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 2) ; 6,26 (t large, J = 9 Hz, 1H : H en 13) ; 6,42 (s, 1H : H en 10) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 5H : H aromatiques en 3') ; 7,52 (t, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,62 (t,

$J = 7,5$  Hz, 1H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en para) ; 8,16 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en ortho).

Le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-4 propionate-(2R,4S) de benzyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 propanoyloxy-4 $\alpha$  trifluorométhanesulfonyloxy-7 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de 0,760 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) de benzyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 propanoyloxy-4 $\alpha$  trifluorométhanesulfonate-7 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  dans 6,6 cm<sup>3</sup> d'une solution 0,1N d'éthanol chlorhydrique est maintenue sous agitation à une température voisine de 0°C pendant 22 heures. Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 20°C. Le brut réactionnel est dissous dans 80 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et 80 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est séparée par décantation puis extraite par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées par 50 cm<sup>3</sup> d'eau distillée puis séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 20°C. On obtient 0,9 g d'une meringue blanche que l'on purifie par chromatographie sur 150 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 3 cm de diamètre (éluant : dichlorométhane-méthanol : 95-5 en volumes) en recueillant des fractions de 15 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 20°C. On obtient 0,456 g de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-4 propionate-(2R,4S) de benzyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 propanoyloxy-4 $\alpha$  trifluorométhanesulfonyloxy-7 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  et dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm) : 1,24 (s, 9H, : CH<sub>3</sub> et CH<sub>3</sub> éthyle) ; 1,34 (s, 9H : C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,74 (s, 1H : OH en 1) ; 1,88 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,05 (s large, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,24 et 2,86 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 2,33 (d,  $J = 9$  Hz, 2H : CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,68 (mt, 2H : CH<sub>2</sub> éthyle) ; 3,30 (mt, 1H : OH en 2') ; 3,52 (s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 3,93 (mt, 1H : H en 3) ; 4,19 (AB limite,  $J = 16$  Hz, 2H :  $\text{OCOCH}_2\text{O}$ ) ; 4,20 et 4,36 (2d,  $J = 9$  Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,64 (d large,  $J = 5,5$  Hz, 1H : H en 2') ; 4,86 (d large,  $J = 10$  Hz, 1H : H en 5) ; 5,22 (mt, 1H : H en 3') ; 5,30 (d,  $J = 10$  Hz, 1H : CONH) ; 5,51 (dd,  $J = 10$  et 7,5 Hz, 1H : H en 7) ; 5,75 (d,  $J = 7$  Hz, 1H : H en 2) ; 6,20 (mt, 1H : H en 13) ; 6,71 (s, 1H : H en 10) ; de 7,30 à 7,45 (mt, 5H : H

aromatiques en 3') ; 7,52 (t, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,64 (t, J = 7,5 Hz, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,13 (d, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

Le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) de benzyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxy-acétoxy-10β oxo-9 propanoyloxy-4α trifluorométhanesulfonyloxy-7β taxène-11 yle-13α peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 0,590 g de benzyloxy-2α dihydroxy-1β,13α époxy-5β,20 méthoxyacétoxy-10β oxo-9 propanoyloxy-4α trifluorométhanesulfonyloxy-7β taxène-11 dans 10 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle anhydre, on ajoute successivement 0,463 g d'acide tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylique-5 (2R,4S,5R), 0,319 g de dicyclohexylcarbodiimide et 0,028 g de 4-diméthylamino-pyridine. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 heures, sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 20°C, puis additionné de 75 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. La phase organique est décantée, lavée par 2 fois 40 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 0,980 g que l'on purifie par chromatographie sur 150 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 3 cm de diamètre (éluant : dichlorométhane-méthanol : 95-5 en volumes) en recueillant des fractions de 15 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. On obtient 0,740 g de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) de benzyloxy-2α époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxy-acétoxy-10β oxo-9 propanoyloxy-4α trifluorométhanesulfonyloxy-7β taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche et dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 1,06 (s, 12H : CH<sub>3</sub> et C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,20 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,27 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> éthyle) ; 1,67 (s, 1H : OH en 1) ; 1,71 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,83 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; de 2,00 à 2,30 et 2,83 (2 mt, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; de 2,00 à 2,30 (mt, 2H : CH<sub>2</sub> éthyle) ; 2,08 et 2,22 (2 dd, J = 16 et 9 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 14) ; 3,52 (s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 3,82 (s, 3H : ArOCH<sub>3</sub>) ; 3,82 (mt, 1H : H en 3) ; 4,12 et 4,29 (2d, J = 9 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,18 (AB limite, J = 16 Hz, 2H : OCOCH<sub>2</sub>O) ; 4,51 (d, J = 5 Hz, 1H : H en 2') ; 4,80 (d large, J = 10 Hz, 1H : H en 5) ; de 5,35 à 5,45 (mt, 1H : H en 3') ; 5,43 (dd, J = 10,5 et 7,5 Hz, 1H : H en 7) ; 5,68 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 2) ; 6,01 (mt, 1H : H en 13) ; 6,38 (mt,

1H: H en 5') ; 6,60 (s, 1H : H en 10) ; 6,92 (d, J = 8.5 Hz, 2H : H aromatiques en ortho du OCH<sub>3</sub>) ; 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2H : H aromatiques en méta du OCH<sub>3</sub>) ; de 7,30 à 7,45 (mt, 5H : H aromatiques en 3') ; 7,50 (t, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,65 (t, J = 7,5 Hz, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,03 (d, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

Le benzoyloxy-2 $\alpha$  dihydroxy-1 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 propanoyloxy-4 $\alpha$  trifluorométhanesulfonyloxy-7 $\beta$  taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 0,660 g de benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 méthoxyacétoxy 10 $\beta$  oxo-9 propanoyloxy-4 $\alpha$  trihydroxy-1 $\beta$ ,7 $\beta$ ,13 $\alpha$  taxène-11 dans 6,6 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre et 0,338 cm<sup>3</sup> de pyridine, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 0°C, on ajoute goutte à goutte 0,354 cm<sup>3</sup> d'anhydride trifluorométhanesulfonique. La solution orangée obtenue est agitée 10 minutes à une température voisine de 0°C, 30 minutes à une température voisine de 20°C, puis additionnée de 3 cm<sup>3</sup> d'eau et 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. La phase organique est décantée, lavée par 2 fois 40 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 0,800 g que l'on purifie par chromatographie sur 100 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2 cm de diamètre (éluant : dichlorométhane-méthanol : 95-5 en volumes) en recueillant des fractions de 15 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 0,591 g de benzoyloxy-2 $\alpha$  dihydroxy-1 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 propanoyloxy-4 $\alpha$  trifluorométhanesulfonyloxy-7 $\beta$  taxène-11 sous forme d'une meringue blanche et dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm) : 1,05 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,19 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> éthyle) ; 1,62 (s, 1H : OH en 1) ; 1,89 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,12 (d, J = 5 Hz, 1H : OH en 13) ; 2,24 et 2,90 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 2,25 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,30 (AB limite, 2H : CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,64 (mt, 2H : CH<sub>2</sub> éthyle) ; 3,52 (s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 4,02 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 3) ; 4,15 et 4,35 (2d, J = 9 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,20 (AB limite, J = 16 Hz, 2H : OCOCH<sub>2</sub>O) ; 4,85 (mt, 1H : H en 13) ; 4,91 (d large, J = 10 Hz, 1H : H en 5) ; 5,57 (dd, J = 10 et 7 Hz, 1H : H en 7) ; 5,69 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 2) ; 6,73 (s, 1H : H en 10) ; 7,50 (t, J = 7.5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,63 (t, J = 7,5 Hz, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,11 (d, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

Le benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 propanoyloxy-4 $\alpha$  trihydroxy-1 $\beta$ ,7 $\beta$ ,13 $\alpha$  taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

- A une solution de 1,21 g de benzoyloxy-2 $\alpha$  di-triéthylsilyloxy-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxyacétoxy 10 $\beta$  oxo-9 propanoyloxy-4 $\alpha$  taxène-11 dans  
5 15 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 23 cm<sup>3</sup> de complexe triéthylamine-acide fluorhydrique. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à une température voisine de 20°C puis on ajoute 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et 100 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est décantée, lavée par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'une solution  
10 aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 1,04 g de benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 méthoxyacétyl-10 $\beta$  oxo-9 propanoyloxy-4 $\alpha$  trihydroxy-1 $\beta$ ,7 $\beta$ ,13 $\alpha$  taxène-11 sous forme d'une meringue blanche et dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :
- 15 - spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm) : 1,11 (s, 6H : CH<sub>3</sub>) ; 1,25 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> éthyle) ; 1,65 (s, 1H : OH en 1) ; 1,70 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,88 et 2,60 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 2,08 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,30 (AB limite, 2H : CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,39 (d, J = 4 Hz, 1H : OH en 7) ; 2,63 (mt, 2H : CH<sub>2</sub> éthyle) ; 3,55 (s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 3,90 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 3) ; 4,17 et 4,32 (2d, J = 9 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub>  
20 en 20) ; 4,25 (AB limite, J = 16 Hz, 2H : OCOCH<sub>2</sub>O) ; 4,51 (mt, 1H : H en 7) ; 4,89 (mt, 1H : H en 13) ; 4,95 (d large, J = 10 Hz, 1H : H en 5) ; 5,64 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 2) ; 6,43 (s, 1H : H en 10) ; 7,48 (t, J = 8 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,61 (t, J = 8 Hz, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,13 (d, J = 8 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

- Le benzoyloxy-2 $\alpha$  di-triéthylsilyloxy-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$   
25 méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 propanoyloxy-4 $\alpha$  taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

- A une solution de 0,900 g de benzoyloxy-2 $\alpha$  dihydroxy-1 $\beta$ ,10 $\beta$  bis(triéthylsilyloxy)-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 oxo-9 propanoyloxy-4 $\alpha$  taxène-11 dans  
30 15 cm<sup>3</sup> de pyridine, on ajoute 0,520 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthoxyacétyle à une température voisine de 0°C. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à une température voisine de 20°C puis on ajoute 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. La phase organique est décantée, lavée par 2 fois 40 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous  
35 pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 1,3 g que l'on purifie par

chromatographie sur 150 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre (éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane : 25-75 en volumes) en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 0,780 g de benzoyloxy-2 $\alpha$  bis(triéthylsilyloxy)-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 propanoyloxy-4 $\alpha$  taxène-11 sous forme d'une meringue blanche et dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm) : de 0,50 à 0,70 (mt, 12 H : CH<sub>2</sub> éthyle) ; 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 9H : CH<sub>3</sub> éthyle) ; 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 9H : CH<sub>3</sub> éthyle) ; 1,10 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,17 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,29 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> éthyle en 4) ; 1,61 (s, 1H : OH en 1) ; 1,68 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,84 et 2,51 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 2,09 et 2,21 (2 dd, J = 16 et 9 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,10 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,60 (mt, 2H : CH<sub>2</sub> éthyle en 4) ; 3,50 (s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 3,78 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 3) ; 4,12 et 4,30 (2d, J = 9 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,15 (AB limite, J = 16 Hz, 2H : OCOCH<sub>2</sub>O) ; 4,49 (dd, J = 11 et 7 Hz, 1H : H en 7) ; 4,90 (mt, 2H : H en 5 et H en 13) ; 5,62 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 2) ; 6,52 (s, 1H : H en 10) ; 7,45 (t, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,58 (t, J = 7,5 Hz, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,09 (d, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

Le benzoyloxy-2 $\alpha$  dihydroxy-1 $\beta$ ,10 $\beta$  bis(ditriéthylsilyloxy)-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 oxo-9 propanoyloxy-4 $\alpha$  taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 1,105 g de carbonate-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  bis(triéthylsilyloxy)-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 propanoyloxy-4 $\alpha$  taxène-11 dans 50 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydride, on ajoute 1.8 cm<sup>3</sup> d'une solution 1M de phényllithium dans le tétrahydrofurane à une température voisine de -78°C. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 minutes à une température voisine de -78°C puis on ajoute 10 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. A une température voisine de 20°C, on ajoute 20 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. La phase organique est décantée, lavée par 2 fois 10 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 1,3 g que l'on purifie par chromatographie sur 150 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 5 cm de diamètre (éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane : 10-90 en volumes) en recueillant des fractions de 18 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 0,840 g de benzoyloxy-2 $\alpha$  dihydroxy-



1 $\beta$ ,10 $\beta$  bis(triéthylsilyloxy)-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 oxo-9 propanoyloxy-4 $\alpha$  taxène-11 sous forme d'une meringue blanche et dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 0,53 (mt, 6 H :  $\text{CH}_2$  éthyle) ;
- 5 0,65 (mt, 6 H :  $\text{CH}_2$  éthyle) ; 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 9H :  $\text{CH}_3$  éthyle) ; 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 9H :  $\text{CH}_3$  éthyle) ; 1,07 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,14 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,26 (t, J = 7,5 Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  éthyle en 4) ; 1,40 (s, 1H : OH en 1) ; 1,71 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,88 et 2,45 (2 mts, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 6) ; 2,00 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 2,06 et 2,18 (2 dd, J = 16 et 9 Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 14) ; 2,60 (q, J = 7,5 Hz, 2H :  $\text{CH}_2$  éthyle en 4) ; 3,84 (d, J = 7
- 10 Hz, 1H : H en 3) ; 4,14 et 4,30 (2d, J = 8,5 Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 20) ; 4,26 (d, J = 0,5 Hz, 1H : OH en 10) ; 4,40 (dd, J = 11 et 7 Hz, 1H : H en 7) ; 4,90 (d large, J = 10 Hz, 1H : H en 5) ; 4,94 (t large, J = 9 Hz, 1H : H en 13) ; 5,12 (d, J = 0,5 Hz, 1H : H en 10) ; 5,58 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 2) ; 7,45 (t, J = 7,5 Hz, 2H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en méta) ; 7,60 (t, J = 7,5 Hz, 1H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en para) ; 8,09 (d, J = 7,5 Hz, 2H :
- 15  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en ortho).

Le carbonate-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  bis(triéthylsilyloxy)-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 propanoyloxy-4 $\alpha$  taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

- A une solution de 2,0 g de carbonate-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  bis(triéthylsilyloxy)-7 $\beta$ ,13 $\alpha$
- 20 époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-4 $\alpha$  méthoxyacétoxy 10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 dans 90 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute 3,37 g de 4-diméthylaminopyridine et 3,64 cm<sup>3</sup> d'anhydride propionique. Le milieu réactionnel est chauffé à une température voisine de 42°C pendant 8 heures. On ajoute 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. La phase organique est décantée,
- 25 lavée par 2 fois 40 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 2,6 g que l'on purifie par chromatographie sur 100 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 3 cm de diamètre (éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane : 5-95 en volumes) en recueillant des fractions de
- 30 12 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 1,97 g de carbonate-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  bis(triéthylsilyloxy)-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 méthoxyacétoxy 10 $\beta$  oxo-9 propanoyloxy-4 $\alpha$  taxène-11 sous forme d'une meringue blanche et dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : de 0,50 à 0,75 (mt, 12H :  $\text{CH}_2$  éthyl) ; 0,94 (t,  $J = 7,5$  Hz, 9H :  $\text{CH}_3$  éthyl) ; 1,03 (t,  $J = 7,5$  Hz, 9H :  $\text{CH}_3$  éthyl) ; 1,21 (mt, 6H :  $\text{CH}_3$  et  $\text{CH}_3$  éthyl) ; 1,28 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,75 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,90 et 2,60 (2 mts, 1H chacun  $\text{CH}_2$  en 6) ; 2,13 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 2,15 et 2,38 (2 dd,  $J = 16$  et 9 Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 14) ; 2,43 (mt, 2H :  $\text{CH}_2$  éthyl) ; 3,43 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H : H en 3) ; 3,51 (s, 3H :  $\text{OCH}_3$ ) ; 4,18 (s, 2H :  $\text{OCOCH}_2\text{O}$ ) ; 4,46 (dd,  $J = 11$  et 7 Hz, 1H : H en 7) ; 4,48 et 4,65 (2d,  $J = 9$  Hz, 2H :  $\text{CH}_2$  en 20) ; 4,51 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H : H en 2) ; 4,93 (d large,  $J = 10$  Hz, 1H : H en 5) ; 5,02 (t,  $J = 9$  Hz, 1H : H en 13) ; 6,51 (s, 1H : H en 10).
- 10 Le carbonate-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  bis(triéthylsilyloxy)-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-4 $\alpha$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 peut être préparé de la manière suivante:
- A une solution de 4,12 g de carbonate-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  dihydroxy-4 $\alpha$ ,10 $\beta$  bis(triéthylsilyloxy)-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 oxo-9 taxène-11 dans 80 cm<sup>3</sup> de pyridine, on ajoute, sous agitation et à une température voisine de 0°C, 2 g de tamis
- 15 moléculaire 4Å en poudre et 2,86 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthoxyacétyle. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 minutes à une température voisine de 0°C puis on laisse remonter doucement la température du milieu réactionnel à une température voisine de 20°C. Après 4 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et 100 cm<sup>3</sup> de
- 20 dichlorométhane. La phase organique est décantée, lavée par 2 fois 40 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, 2 fois 25 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de sulfate de cuivre et 2 fois 25 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 5,3 g que l'on purifie par
- 25 chromatographie sur 200 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 4 cm de diamètre (éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane : 25-75 en volumes) en recueillant des fractions de 12 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 4,21 g de carbonate-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  bis(triéthylsilyloxy)-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-4 $\alpha$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 sous forme d'une meringue blanche et dont les
- 30 caractéristiques physiques sont les suivantes :
- spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 0,59 (mt, 6H :  $\text{CH}_2$  éthyl) ; 0,73 (mt, 6H :  $\text{CH}_2$  éthyl) ; 0,91 (t,  $J = 7,5$  Hz, 9H :  $\text{CH}_3$  éthyl) ; 1,02 (t,  $J = 7,5$  Hz, 9H :  $\text{CH}_3$  éthyl) ; 1,15 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,18 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,65 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,98 et
- 35 2,51 (2 mts, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 6) ; 2,15 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 2,54 et 2,72 (2 dd,

respectivement  $J = 16$  et  $9$  Hz et  $J = 16$  et  $3$  Hz,  $1H$  chacun :  $CH_2$  en 14) ; 2,93 (s,  $1H$ : OH en 4) ; 3,03 (d,  $J = 5$  Hz,  $1H$  : H en 3) ; 3,51 (s,  $3H$  :  $OCH_3$ ) ; 4,16 (mt,  $1H$  : H en 7) ; 4,17 (AB,  $J = 18$  Hz,  $2H$  :  $OCOCH_2O$ ) ; 4,37 (d,  $J = 5$  Hz,  $1H$  : H en 2) ; 4,54 (AB,  $J = 9$  Hz,  $2H$  :  $CH_2$  en 20) ; 4,76 (d large,  $J = 10$  Hz,  $1H$  : H en 5) ; 4,81  
5 (dd,  $J = 9$  et  $3$  Hz,  $1H$  : H en 13) ; 6,51 (s,  $1H$  : H en 10).

Le carbonate- $1\beta,2\alpha$  dihydroxy- $4\alpha,10\beta$  bis(triéthylsilyloxy)- $7\beta,13\alpha$  époxy- $5\beta,20$  oxo-9 taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 0,400 g de bis(triéthylsilyloxy)- $7\beta,13\alpha$  époxy- $5\beta,20$  oxo-9 tétrahydroxy- $1\beta,2\alpha,4\alpha,10\beta$  taxène-11 dans 10 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute,  
10 sous agitation et à une température voisine de  $-78^\circ C$ , 1 cm<sup>3</sup> de pyridine et 0,560 g de triphosgène. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à une température voisine de  $-78^\circ C$  puis on laisse remonter doucement le milieu réactionnel à une température voisine de  $20^\circ C$ . On ajoute 30 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de  
15 chlorure d'ammonium et 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. La phase organique est décantée, lavée par 2 fois 40 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à  $40^\circ C$ . On obtient 0,400 g d'une meringue jaune que l'on purifie par  
20 chromatographie sur 25 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2 cm de diamètre (éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane : 20-80 en volumes) en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à  $40^\circ C$ . On obtient 0,330 g de carbonate- $1\beta,2\alpha$  dihydroxy- $4\alpha,10\beta$  bis(triéthylsilyloxy)- $7\beta,13\alpha$  époxy- $5\beta,20$  oxo-9 taxène-11 sous forme d'une meringue blanche et dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

25 - spectre de R.M.N.  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 0,54 (mt,  $6H$  :  $CH_2$  éthyl) ; 0,63 (mt,  $6H$  :  $CH_2$  éthyl) ; 0,92 (t,  $J = 7,5$  Hz,  $9H$  :  $CH_3$  éthyl) ; 1,03 (t,  $J = 7,5$  Hz,  $9H$  :  $CH_3$  éthyl) ; 1,11 (s,  $3H$  :  $CH_3$ ) ; 1,19 (s,  $3H$  :  $CH_3$ ) ; 1,72 (s,  $3H$  :  $CH_3$ ) ; 1,98 et 2,46 (2 mts,  $1H$  chacun :  $CH_2$  en 6) ; 2,06 (s,  $3H$  :  $CH_3$ ) ; 2,55 et 2,66 (2 dd, respectivement  $J = 16$  et  $9$  Hz et  $J = 16$  et  $3$  Hz,  $1H$  chacun :  $CH_2$  en 14) ; 3,00 (s,  
30  $1H$ : OH en 4) ; 3,13 (d,  $J = 5$  Hz,  $1H$  : H en 3) ; 4,06 (dd,  $J = 11$  et  $7$  Hz,  $1H$  : H en 7) ; 4,20 (d,  $J = 2,5$  Hz,  $1H$  : OH en 10) ; 4,33 (d,  $J = 5$  Hz,  $1H$  : H en 2) ; 4,55 (AB,  $J = 9$  Hz,  $2H$  :  $CH_2$  en 20) ; 4,76 (d large,  $J = 10$  Hz,  $1H$  : H en 5) ; 4,82 (dd,  $J = 9$  et  $3$  Hz,  $1H$  : H en 13) ; 5,19 (d,  $J = 2,5$  Hz,  $1H$  : H en 10).

Le bis(triéthylsilyloxy)- $7\beta,13\alpha$  époxy- $5\beta,20$  oxo-9 tétrahydroxy- $1\beta,2\alpha,4\alpha,10\beta$  taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 3,80 g de époxy-5 $\beta$ ,20 oxo-9 pentahydroxy-1 $\beta$ ,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ , 10 $\beta$ ,13 $\alpha$  triéthylsilyloxy-7 $\beta$  taxène-11 dans 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute, sous agitation et à une température voisine de 0°C, 1,20 cm<sup>3</sup> de pyridine et 2,48 cm<sup>3</sup> de chlorotriéthylsilane. Le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures à une

5 température voisine de 0°C. On ajoute 100 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est décantée, lavée par 2 fois 100 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 5,34 g

10 d'une huile orangée que l'on purifie par chromatographie sur 300 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 3 cm de diamètre (éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane : 25-75 en volumes) en recueillant des fractions de 40 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 4,18 g de bis(triéthylsilyloxy)-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 oxo-9 tétrahydroxy-1 $\beta$ ,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,10 $\beta$  taxène-11 sous forme d'une meringue

15 blanche et dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm) : 0,53 (mt, 6H : CH<sub>2</sub> éthyl) ; 0,75 (mt, 6H : CH<sub>2</sub> éthyl) ; 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 9H : CH<sub>3</sub> éthyl) ; 1,01 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,03 (t, J = 7,5 Hz, 9H : CH<sub>3</sub> éthyl) ; 1,09 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,63 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,97 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; de 1,95 à 2,10 et 2,40 (2 mts, 2H chacun : CH<sub>2</sub> en 14 et CH<sub>2</sub> en 6) ; 3,17

20 (s, 1H : OH) ; 3,18 (d, J = 5,5 Hz, 1H : H en 3) ; 3,43 (d, J = 10 Hz, 1H : OH en 2) ; 3,76 (dd, J = 10 et 5,5 Hz, 1H : H en 2) ; 3,96 (dd, J = 11 et 6 Hz, 1H : H en 7) ; 4,10 (s, 1H : OH) ; 4,18 (d, J = 3 Hz, 1H : OH en 10) ; 4,44 et 4,73 (2d, J = 9 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,64 (d large, J = 10Hz, 1H : H en 5) ; 4,74 (mt, 1H : H en 13) ; 5,14 (d, J = 3 Hz, 1H : H en 10).

## 25 EXEMPLE 2

A une solution de 20,5 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 propanoyloxy-4 $\alpha$  (thénoyloxy-2)-2 $\alpha$  trifluorométhanésulfonyloxy-7 $\beta$  taxène-11 yle 13 $\alpha$  dans 0,2 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile et 0,025 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, on ajoute

30 45 mg de chlorure de sodium et une spatule de tamis moléculaire activé 4Å. Le mélange obtenu est porté au reflux, sous atmosphère d'argon, pendant 2 heures. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, les solvants sont évaporés sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C, le résidu solide est repris avec 5 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, filtré sur coton et rincé par 5 cm<sup>3</sup> d'un

mélange acétate d'éthyle-dichlorométhane (50-50 en volumes). Les phases organiques sont concentrées sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 17,1 mg d'une meringue jaune que l'on purifie par chromatographie préparative sur couche mince [2 plaques préparatives Merck, Kieselgel 60F254, 5 épaisseur 0,25 mm, dépôt en solution dans le dichlorométhane, éluant : mélange méthanol-dichloro-méthane (6-94 en volumes)]. Après élution de la zone correspondant au produit principal par un mélange méthanol-dichlorométhane (10-90 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C, on obtient 10,0 mg de tert-  
 10 butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxyacétoxy-10β méthylène-7,8β oxo-9 propanoyloxy-4α (thénoyloxy-2)-2α nor-19 taxène-11 yle-13α sous forme d'une laque blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 1,18 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub>  
 15 éthyle) ; 1,22 (s, 6H : CH<sub>3</sub>) ; 1,32 (s, 9H : C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,41 (mt, 1H : H en 7) ; 1,69 et 2,23 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 19) ; 1,81 (s, 1H : OH en 1) ; 1,85 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,12 et 2,50 (respectivement d et dt, J = 16 et J = 16 et 4,5 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 2,25 et 2,39 (2 dd, J = 16 et 9 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,63 (mt, 2H : CH<sub>2</sub>  
 20 éthyle) ; 3,23 (mt, 1H : OH en 2') ; 3,52 (s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 4,03 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 3) ; 4,12 et 4,44 (2d, J = 9 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,20 (AB limite, J = 16 Hz, 2H : OCOCH<sub>2</sub>O) ; 4,62 (mt, 1H : H en 2') ; 4,70 (d, J = 4 Hz, 1H : H en 5) ; 5,22 (mt, 1H : H en 3') ; 5,28 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH) ; 5,58 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 2) ; 6,23 (t large, J = 9 Hz, 1H : H en 13) ; 6,41 (s, 1H : H en 10) ; 7,18 (dd, J = 5 et 3,5 Hz, 1H : H en 4 du thénoyloxy-2) ; de 7,30 à 7,50 (mt, 5H : H aromatiques en 3') ; 7,67  
 25 (d large, J = 5 Hz, 1H : H en 5 du thénoyloxy-2) ; 7,96 (d large, J = 3,5 Hz, 1H : H en 5 du thénoyloxy-2).

Le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxyacétoxy-10β oxo-9 propanoyloxy-4α (thénoyloxy-2)-2α trifluorométhanesulfonyloxy-7β taxène-11 yle-13α peut être  
 30 préparé de la manière suivante :

Une solution de 75 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) d'époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxyacétoxy-10β oxo-9 propanoyloxy-4α (thénoyloxy-2)-2α trifluorométhane-sulfonyloxy-7β taxène-11 yle-13α dans 0,77 cm<sup>3</sup> d'une solution d'acide chlorhydrique  
 35 0,1N dans l'éthanol est agitée à une température voisine de 5°C pendant 2 heures. Le

mélange réactionnel est ensuite dilué avec 10 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, lavé par 2 fois 1 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Après extraction de la phase aqueuse par 1 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur verre fritté et concentrées sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 74,4 mg d'une laque jaunée que l'on purifie par chromatographie à pression atmosphérique sur 8 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 1,5 cm de diamètre (gradient d'élution : acétate d'éthyle-dichlorométhane de 5-95 à 20-80 en volumes) en recueillant des fractions de 8 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 56,3 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) d'époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxyacétoxy-10β oxo-9 propanoyloxy-4α (thénoyloxy-2)-2α trifluorométhanesulfonyloxy-7β taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 1,20 (s, 6H : CH<sub>3</sub>) ; 1,22 (t, J = 7.5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> éthyle) ; 1,36 (s, 9H : C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,71 (s, 1H : OH en 1) ; 1,89 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,05 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,25 et 2,86 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 2,33 (d, J = 9 Hz, 2H : CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,66 (mt, 2H : CH<sub>2</sub> éthyle) ; 3,28 (d, J = 5 Hz, 1H : OH en 2') ; 3,52 (s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 3,90 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 3) ; 4,20 (AB limite, J = 16 Hz, 2H : OCOCH<sub>2</sub>O) ; 4,27 et 4,50 (2d, J = 9 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,61 (mt, 1H : H en 2') ; 4,88 (d large, J = 10 Hz, 1H : H en 5) ; 5,20 (d large, J = 10 Hz, 1H : H en 3') ; 5,30 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH) ; 5,50 (dd, J = 10 et 7 Hz, 1H : H en 7) ; 5,65 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 2) ; 6,18 (t large, J = 9 Hz, 1H : H en 13) ; 6,70 (s, 1H : H en 10) ; 7,18 (dd, J = 5 et 3,5 Hz, 1H : H en 4 du thénoyloxy-2) ; de 7,30 à 7,50 (mt, 5H : H aromatiques en 3') ; 7,69 (dd, J = 5 et 1,5 Hz, 1H : H en 5 du thénoyloxy-2) ; 7,92 (dd, J = 3,5 et 1,5 Hz, 1H : H en 5 du thénoyloxy-2).

Le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) d'époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxyacétoxy-10β oxo-9 propanoyloxy-4α (thénoyloxy-2)-2α trifluorométhanesulfonyloxy-7β taxène-11 yle-13α peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 55,2 mg d'époxy-5β,20 dihydroxy-1β,13α méthoxyacétoxy-10β oxo-9 propanoyloxy-4α (thénoyloxy-2)-2α trifluorométhanesulfonyloxy-7β taxène-11 dans 0,1 cm<sup>3</sup> de toluène anhydre, on ajoute successivement 41 mg d'acide tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylique-5 (2R,4S,5R), 26 mg de dicyclohexylcarbodiimide, et 3 mg de

N,N-diméthylamino-4 pyridine. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures, sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 20°C, puis déposé sur une colonne de chromatographie à pression atmosphérique (15 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 1,5 cm de diamètre (gradient d'élution : acétate d'éthyle-dichlorométhane de 5-95 à 10-90 en volumes) en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>). Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 75,3 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) d'époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxy-acétoxy-10β oxo-9 propanoyloxy-4α (thénoyloxy-2)-2α trifluorométhanesulfonyloxy-7β taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 1,04 (s, 9H : C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,04 (t, J = 7.5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> éthyle) ; 1,14 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,16 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,61 (s, 1H : OH en 1) ; 1,68 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,81 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; de 2,00 à 2,30 (mt, 4H : CH<sub>2</sub> éthyle et CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,03 et 2,80 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 3,50 (s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 3,77 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 3) ; 3,81 (s, 3H : ArOCH<sub>3</sub>) ; 4,13 (AB limite, J = 16 Hz, 2H : OCOCH<sub>2</sub>O) ; 4,18 et 4,39 (2d, J = 9 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,48 (d, J = 4 Hz, 1H : H en 2') ; 4,78 (d large, J = 10 Hz, 1H : H en 5) ; de 5,35 à 5,50 (mt, 2H : H en 3' et H en 7) ; 5,55 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 2) ; 5,96 (t large, J = 9 Hz, 1H : H en 13) ; 6,34 (mt, 1H : H en 5') ; 6,56 (s, 1H : H en 10) ; 6,88 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en ortho du OCH<sub>3</sub>) ; 7,13 (dd, J = 5 et 3,5 Hz, 1H : H en 4 du thénoyloxy-2) ; de 7,30 à 7,45 (mt, 5H : H aromatiques en 3') ; 7,36 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en méta du OCH<sub>3</sub>) ; 7,62 (d large, J = 5 Hz, 1H : H en 5 du thénoyloxy-2) ; 7,80 (d large, J = 3,5 Hz, 1H : H en 5 du thénoyloxy-2).

L'époxy-5β,20 dihydroxy-1β,13α méthoxyacétoxy-10β oxo-9 propanoyloxy-4α (thénoyloxy-2)-2α trifluorométhanesulfonyloxy-7β taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 50 mg d'époxy-5β,20 méthoxyacétoxy-10β oxo-9 propanoyloxy-4α (thénoyloxy-2)-2α trihydroxy-1β,7β,13α taxène-11 dans 0,5 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre et 0,0255 cm<sup>3</sup> de pyridine, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 0°C, on ajoute goutte à goutte 0,0265 cm<sup>3</sup> d'anhydride trifluorométhanesulfonique. La solution orangée obtenue est agitée 10 minutes à une température voisine de 0°C, 45 minutes à une température voisine de 20°C, puis additionnée de 0,1 cm<sup>3</sup> d'un mélange méthanol/dichlorométhane (5/95 en

volumes). La solution est déposée sur une colonne de chromatographie à pression atmosphérique (10 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 1,5 cm de diamètre (gradient d'élution : méthanol-dichlorométhane de 2-98 à 5-95 en volumes) en recueillant des fractions de 8 cm<sup>3</sup>). Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 55,2 mg d'époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,13 $\alpha$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 propanoyloxy-4 $\alpha$  (thénoyloxy-2)-2 $\alpha$  trifluorométhane-sulfonyloxy-7 $\beta$  taxène-11 sous forme d'une meringue blanche.

L'époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1 $\beta$ ,7 $\beta$ ,13 $\alpha$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 propanoyloxy-4 $\alpha$  (thénoyloxy-2)-2 $\alpha$  taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 0,302 g d'époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 propanoyloxy-4 $\alpha$  (thénoyloxy-2)-2 $\alpha$  bis(triéthylsilyloxy)-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  taxène-11 dans 5 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 6 cm<sup>3</sup> de complexe triéthylamine-acide fluorhydrique (Et<sub>3</sub>N.3HF). Le mélange réactionnel est agité pendant 24 heures à une température voisine de 20°C puis on ajoute 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et 100 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en hydrogéné-carbonate de sodium. La phase organique est décantée, lavée par 2 fois 40 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 40°C. On obtient ainsi 0,24 g d'époxy-5 $\beta$ ,20 trihydroxy-1 $\beta$ ,7 $\beta$ ,13 $\alpha$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 propanoyloxy-4 $\alpha$  (thénoyloxy-2)-2 $\alpha$  taxène-11 sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm) : 1,07 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,10 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,22 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> éthyle) ; 1,62 (s, 1H : OH en 1) ; 1,69 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,89 et 2,63 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 2,03 (d, J = 5,5 Hz, 1H : OH en 13) ; 2,07 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,27 (d, J = 9 Hz, 2H : CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,35 (d, J = 4,5 Hz, 1H : OH en 7) ; 2,59 (mt, 2H : CH<sub>2</sub> éthyle) ; 3,52 (s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 3,84 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 3) ; 4,23 et 4,43 (2d, J = 9 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,25 (AB limite, J = 16 Hz, 2H : OCOCH<sub>2</sub>O) ; 4,49 (mt, 1H : H en 7) ; 4,87 (mt, 1H : H en 13) ; 4,95 (d large, J = 10Hz, 1H : H en 5) ; 5,53 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 2) ; 6,42 (s, 1H : H en 10) ; 7,14 (dd, J = 4,5 et 3,5 Hz, 1H : H en 4 du thénoyle-2) ; 7,61 (dd, J = 4,5 et 1,5 Hz, 1H : H en 5 du thénoyle-2) ; 7,83 (dd, J = 3,5 et 1,5 Hz, 1H : H en 3 du thénoyle-2).



L'époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 propanoyloxy-4 $\alpha$  (thénoyloxy-2)-2 $\alpha$  bis(triéthylsilyloxy)-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

- A une solution de 0,5 g d'époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 propanoyloxy-4 $\alpha$  (thénoyloxy-2)-2 $\alpha$  bis(triéthylsilyloxy)-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  taxène-11 dans 10 cm<sup>3</sup> de pyridine, on ajoute 0,286 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthoxyacétyle à une température voisine de 0°C. Le mélange réactionnel est agité pendant 10 heures à une température voisine de 20°C puis on ajoute 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. La phase organique est décantée, lavée par 2 fois 40 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu obtenu (0,6 g) est purifié par chromatographie sur 50 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2 cm de diamètre (éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane : 5-95 en volumes) en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27kPa) à 40°C. On obtient 0,320 g d'époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 propanoyloxy-4 $\alpha$  (thénoyloxy-2)-2 $\alpha$  bis(triéthylsilyloxy)-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  taxène-11 sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :
- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm) : de 0,50 à 0,70 (mt, 12 H, : CH<sub>2</sub> éthyle) ; 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 9H : CH<sub>3</sub> éthyle) ; 0,98 (t, J = 7,5 Hz, 9H : CH<sub>3</sub> éthyle) ; 1,09 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,15 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,27 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> éthyle en 4) ; 1,59 (s, 1H : OH en 1) ; 1,65 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,85 et 2,52 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 2,07 et 2,18 (2 dd, J = 16 et 9 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,08 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,58 (mt, 2H : CH<sub>2</sub> éthyle en 4) ; 3,50 (s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 3,73 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 3) ; 4,13 (AB limite, J = 16 Hz, 2H : OCOCH<sub>2</sub>O) ; 4,20 et 4,41 (2d, J = 9 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,49 (dd, J = 11 et 7 Hz, 1H : H en 7) ; 4,89 (t large, J = 9 Hz, 1H : H en 13) ; 4,91 (d large, J = 10 Hz, 1H : H en 5) ; 5,53 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 2) ; 6,51 (s, 1H : H en 10) ; 7,12 (dd, J = 4,5 et 3 Hz, 1H : H en 4 du thiénoyle-2) ; 7,61 (d, J = 4,5 Hz, 1H : H en 5 du thiénoyle-2) ; 7,83 (d, J = 3 Hz, 1H : H en 3 thiénoyle-2).

L'époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 propanoyloxy-4 $\alpha$  (thénoyloxy-2)-2 $\alpha$  bis(triéthylsilyloxy)-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

- A une solution de 0,5 g de carbonyldioxy-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 propanoyloxy-4 $\alpha$  bis(triéthylsilyloxy)-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  taxène-11 dans

20 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, sous atmosphère d'argon, à une température voisine de -78°C, on ajoute 1,5 cm<sup>3</sup> d'une solution 1M de 2-thiényllithium dans le tétrahydrofurane. Le mélange réactionnel est agité pendant 35 minutes à une température voisine de -78°C puis on ajoute 1 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. A une température voisine de 20°C, on ajoute 10 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium et 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. La phase organique est décantée, lavée par 2 fois 10 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 0,65 g d'un solide que l'on purifie par chromatographie sur 90 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 1 cm de diamètre (éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane : 10-90 en volumes) en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C. On obtient 0,511 g d'époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,10 $\beta$  oxo-9 propanoyloxy-4 $\alpha$  (thénoyloxy-2)-2 $\alpha$  bis(triéthylsilyloxy)-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  taxène-11 sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm) : 0,57 (mt, 6 H : CH<sub>2</sub> éthyle) ; 0,68 (mt, 6 H : CH<sub>2</sub> éthyle) ; 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 9H : CH<sub>3</sub> éthyle) ; 1,01 (t, J = 7,5 Hz, 9H : CH<sub>3</sub> éthyle) ; 1,07 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,17 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,27 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> éthyle en 4) ; 1,73 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,90 et 2,47 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 2,02 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,09 et 2,18 (2 dd, J = 16 et 9 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,60 (mt, 2H : CH<sub>2</sub> éthyle en 4) ; 3,82 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 3) ; 4,24 et 4,44 (2d, J = 9 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,26 (d, J = 0,5 Hz, 1H : OH en 10) ; 4,42 (dd, J = 11 et 7 Hz, 1H : H en 7) ; 4,93 (d large, J = 10Hz, 1H : H en 5) ; 4,97 (t large, J = 9 Hz, 1H : H en 13) ; 5,13 (d, J = 0,5 Hz, 1H : H en 10) ; 5,53 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 2) ; 7,15 (dd, J = 4,5 et 3 Hz, 1H : H en 4 du thiénoyle-2) ; 7,63 (d, J = 4,5 Hz, 1H : H en 5 du thiénoyle-2) ; 7,85 (d, J = 3 Hz, 1H : H en 3 du thiénoyle-2).

### EXEMPLE 3

A une solution de 154 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de benzoyloxy-2 $\alpha$  butanoyloxy-4 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  dans 2 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile et 200  $\mu$ l de tétrahydrofurane, on ajoute successivement 96 mg de tamis moléculaire 4 $\text{\AA}$  en poudre, 225 mg de chlorure de sodium. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à une température voisine de 75°C pendant

5 heures puis, à une température voisine de 20°C, additionné de 15 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et 10 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est décantée, lavée par 2 fois 20 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 133 mg que l'on purifie par chromatographie sur 80 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 1 cm de diamètre en éluant avec un mélange dichlorométhane-méthanol (98-2 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 63 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de benzyloxy-2 $\alpha$  butanoyloxy-4 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  méthylène-7 $\beta$ ,8 nor-19 oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche et dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ;  $\delta$  en ppm) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> du propyle) ; 1,26 (s, 6H : CH<sub>3</sub>) ; 1,31 (s, 9H : C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,42 (mt, 1H : H en 7) ; 1,71 et 2,26 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 19) ; de 1,60 à 1,85 (mt, 2H : CH<sub>2</sub> du propyle) ; 1,86 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,88 (s, 1H : OH en 1) ; 2,12 et 2,50 (respectivement d large et mt, J = 16 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 2,23 et 2,39 (respectivement mt et dd, J = 16 et 9 Hz, 2H : CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,49 et 2,65 (2 mts, 1H chacun : OCOCH<sub>2</sub> du propyle) ; 3,25 (mt, 1H : OH en 2') ; 3,51 (s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 4,05 et 4,32 (2 d, J = 9 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,10 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 3) ; 4,16 et 4,22 (2 d, J = 16 Hz, 1H chacun : OCOCH<sub>2</sub>O) ; 4,62 (mt, 1H : H en 2') ; 4,68 (d large, J = 4,5 Hz, 1H : H en 5) ; 5,25 (d large, J = 10 Hz, 1H : H en 3') ; 5,30 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH) ; 5,65 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 2) ; 6,23 (t large, J = 9 Hz, 1H : H en 13) ; 6,42 (s, 1H : H en 10) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 5H : H aromatiques en 3') ; 7,51 (t, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,62 (t, J = 7,5 Hz, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,16 (d, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

Le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de benzyloxy-2 $\alpha$  butanoyloxy-4 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de 400 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) de benzyloxy-2 $\alpha$  butanoyloxy-4 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  dans 6,4 cm<sup>3</sup> d'une solution 0,1N d'éthanol chlorhydrique est

maintenue sous agitation à une température voisine de 0°C pendant 6 heures puis à une température voisine de 20°C pendant 15 heures. Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 20°C. Le produit brut de la réaction est dissous dans 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et 10 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. La phase aqueuse est séparée par décantation puis extraite par 2 fois 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées par 30 cm<sup>3</sup> d'eau distillée puis séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 20°C. On obtient 410 mg d'un produit que l'on purifie par chromatographie sur 60 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 1 cm de diamètre en éluant avec un mélange (dichlorométhane-méthanol 98,5-1,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 20°C. On obtient 307 mg de tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de benzyloxy-2α butanoyloxy-4α époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxyacétoxy-10β oxo-9 trifluorométhanésulfonyloxy-7β taxène-11 yle-13α sous forme d'une meringue blanche et dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; δ en ppm) : 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> du propyle) ; 1,22 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,24 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,35 (s, 9H : C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; de 1,65 à 1,85 (mt, 2H : CH<sub>2</sub> du propyle) ; 1,74 (s, 1H : OH en 1) ; 1,88 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,04 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,25 et 2,86 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 2,33 (d, J = 9 Hz, 2H : CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,52 et 2,66 (2 mts, J = 14,5 et 6,5 Hz, 1H chacun : OCOCH<sub>2</sub> du propyle) ; 3,33 (d, J = 4 Hz, 1H : OH en 2') ; 3,52 (s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 3,94 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 3) ; 4,16 et 4,21 (2 d, J = 16 Hz, 1H chacun : OCOCH<sub>2</sub>O) ; 4,19 et 4,35 (2 d, J = 9 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,62 (mt, 1H : H en 2') ; 4,86 (d large, J = 10 Hz, 1H : H en 5) ; 5,22 (d large, J = 10 Hz, 1H : H en 3') ; 5,33 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH) ; 5,50 (dd, J = 11 et 8 Hz, 1H : H en 7) ; 5,73 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 2) ; 6,16 (t large, J = 9 Hz, 1H : H en 13) ; 6,71 (s, 1H : H en 10) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 5H : H aromatiques en 3') ; 7,51 (t, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,63 (t, J = 7,5 Hz, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,12 (d, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

Le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) de benzyloxy-2α butanoyloxy-4α époxy-5β,20 hydroxy-1β méthoxyacétoxy-10β oxo-9 trifluorométhanésulfonyloxy-7β taxène-11 yle-13α peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 400 mg de benzoyloxy-2 $\alpha$  butanoyloxy-4 $\alpha$  dihydroxy-1 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 $\beta$  taxène-11 dans 10 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle anhydre, on ajoute successivement 247 mg d'acide tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3  
 5 carboxylique-5 (2R,4S,5R), 186 mg de dicyclohexylcarbodiimide et 12,5 mg de 4-diméthylaminopyridine. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 heures, sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 20°C, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 1 g d'un produit que l'on purifie par chromatographie sur 100 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de  
 10 3 cm de diamètre en éluant avec un mélange dichlorométhane-méthanol (95-5 en volumes) et en recueillant des fractions de 12 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 410 mg de tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) de benzoyloxy-2 $\alpha$  butanoyloxy-4 $\alpha$  époxy-  
 15 5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  sous forme d'une meringue blanche et dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ;  $\delta$  en ppm) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> du propyle) ; 1,07 (s, 9H : C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,17 (s, 6H : CH<sub>3</sub>) ; de 1,55 à 1,70 (mt, 3H : CH<sub>2</sub> du propyle et OH en 1) ; 1,64 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,84 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,08 et de 2,15 à 2,30 (respectivement dd et mt, J = 16 et 9 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 14) ; de 2,15 à 2,30 et 2,82 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; de 2,15 à 2,30 (mt, 2H : OCOCH<sub>2</sub> du propyle) ; 3,51 (s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 3,82 (s, 3H : ArOCH<sub>3</sub>) ; 3,83 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 3) ; 4,12 et 4,28 (2 d, J = 9 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,14 et 4,22 (2 d, J = 16 Hz, 1H chacun : OCOCH<sub>2</sub>O) ; 4,52 (d large, J = 4,5 Hz, 1H : H en 2') ; 4,79 (d large, J = 10 Hz, 1H : H en 5) ; de 5,35 à 5,50 (mt, 1H : H en 3') ; 5,44 (dd, J = 9 et 7 Hz, 1H : H en 7) ; 5,67 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 2) ; 5,99 (t large, J = 9 Hz, 1H : H en 13) ; 6,40 (mf, 1H : H en 5') ; 6,59 (s, 1H : H en 10) ; 6,92 (d, J = 8,5 Hz, 2H : H aromatiques en ortho du OCH<sub>3</sub>) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 5H : H aromatiques en 3') ; 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 2H : H aromatiques en méta du OCH<sub>3</sub>) ; 7,48 (t, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,63 (t, J = 7,5 Hz, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,11 (d, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

Le benzoyloxy-2 $\alpha$  butanoyloxy-4 $\alpha$  dihydroxy-1 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 $\beta$  taxène-11 peut être  
 35 préparé de la manière suivante :

A une solution de 389 mg de benzoyloxy-2 $\alpha$  butanoyloxy-4 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 trihydroxy-1 $\beta$ ,7 $\beta$ ,13 $\alpha$  taxène-11 dans 6 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre et 390  $\mu$ l de pyridine, maintenue sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 0°C, on ajoute goutte à goutte 410  $\mu$ l d'anhydride trifluorométhanesulfonique. La solution orangée obtenue est agitée 15 minutes à une température voisine de 0°C puis additionnée de 3 cm<sup>3</sup> d'eau et 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. La phase organique est décantée, lavée par 2 fois 40 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 510 mg que l'on purifie par chromatographie sur 70 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 1 cm de diamètre en éluant avec un mélange dichlorométhane-méthanol (95-5 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 410 mg de benzoyloxy-2 $\alpha$  butanoyloxy-4 $\alpha$  dihydroxy-1 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 $\beta$  taxène-11 sous forme d'une meringue blanche et dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ;  $\delta$  en ppm) : 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> du propyle) ; 1,06 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,20 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,63 (s, 1H : OH en 1) ; 1,77 (mt, 2H : CH<sub>2</sub> du propyle) ; 1,87 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,18 (d, J = 5 Hz, 1H : OH en 13) ; de 2,15 à 2,40 (AB limite, 2H : CH<sub>2</sub> 14) ; de 2,15 à 2,40 et 2,89 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> 6) ; 2,25 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,59 (AB limite, J = 16 et 7,5 Hz, 2H : OCOCH<sub>2</sub> du propyle) ; 3,51 (s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 4,03 (d, J = 7 Hz, 1H : H 3) ; 4,16 et 4,24 (2 d, J = 16 Hz, 1H chacun : OCOCH<sub>2</sub>O) ; 4,18 et 4,35 (2 d, J = 9 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> 20) ; 4,85 (mt, 1H : H 13) ; 4,92 (d large, J = 10 Hz, 1H : H 5) ; 5,57 (dd, J = 10,5 et 7 Hz, 1H : H 7) ; 5,68 (d, J = 7 Hz, 1H : H 2) ; 6,73 (s, 1H : H 10) ; 7,51 (t, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H méta) ; 7,63 (t, J = 7,5 Hz, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H para) ; 8,10 (d, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H ortho).

Le benzoyloxy-2 $\alpha$  butanoyloxy-4 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 trihydroxy-1 $\beta$ ,7 $\beta$ ,13 $\alpha$  taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 580 mg de benzoyloxy-2 $\alpha$  butanoyloxy-4 $\alpha$  bis(triéthylsilyloxy)-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 dans 5 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 5,5 cm<sup>3</sup> de complexe triéthylamine-acide fluorhydrique. Le mélange réactionnel est agité pendant 23 heures à une température voisine de 20°C puis on ajoute 50 cm<sup>3</sup>

de dichlorométhane et 100 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est décantée, lavée par 2 fois 20 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 520 mg que l'on purifie par chromatographie sur 70 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2 cm de diamètre en éluant avec un mélange méthanol-dichlorométhane (5-95 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 389 mg de benzoyloxy-2 $\alpha$  butanoyloxy-4 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 trihydroxy-1 $\beta$ ,7 $\beta$ ,13 $\alpha$  taxène-11 sous forme d'une meringue blanche et dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ;  $\delta$  en ppm) : 1,05 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> du propyle) ; 1,11 (s, 6H : CH<sub>3</sub>) ; 1,67 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,71 (s, 1H : OH en 1) ; 1,75 (mt, 2H : CH<sub>2</sub> du propyle) ; 1,85 et de 2,45 à 2,65 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 2,05 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,24 (d, J = 5 Hz, 1H : OH) ; 2,28 (AB limite, J = 16 et 9 Hz, 2H : CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,40 (d, J = 4 Hz, 1H : OH) ; 2,56 (AB limite, 2H : OCOCH<sub>2</sub> du propyle) ; 3,51 (s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 3,88 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 3) ; 4,15 et 4,32 (2 d, J = 9 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,23 (AB limite, J = 16 Hz, 2H : OCOCH<sub>2</sub>O) ; 4,48 (mt, 1H : H en 7) ; 4,86 (mt, 1H : H en 13) ; 4,94 (d large, J = 10 Hz, 1H : H en 5) ; 5,62 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 2) ; 6,43 (s, 1H : H en 10) ; 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,62 (t, J = 7,5 Hz, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,12 (d, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

Le benzoyloxy-2 $\alpha$  butanoyloxy-4 $\alpha$  bis(triéthylsilyloxy)-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 906 mg de benzoyloxy-2 $\alpha$  butanoyloxy-4 $\alpha$  dihydroxy-1 $\beta$ ,10 $\beta$  bis(triéthylsilyloxy)-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 oxo-9 taxène-11 dans 18 cm<sup>3</sup> de pyridine, on ajoute 1,03 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthoxyacétyle à une température voisine de 0°C. Le mélange réactionnel est agité pendant 14 heures à une température voisine de 20°C puis on ajoute 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et 20 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. La phase organique est décantée, lavée par 4 fois 20 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de sulfate de cuivre, 2 fois 40 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 800 mg d'un produit que l'on purifie par chromatographie sur 100 g de silice

(0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2,5 cm de diamètre en éluant avec un mélange méthanol-dichlorométhane (2-98 en volumes) et en recueillant des fractions de 15 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 580 mg de

5 benzoyloxy-2 $\alpha$  butanoyloxy-4 $\alpha$  bis(diéthylsilyloxy)-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 sous forme d'une meringue blanche et dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ;  $\delta$  en ppm) : 0,60 et 0,68 (2 mts, 6H chacun : CH<sub>2</sub> de l'éthyle) ; 0,95 et 1,04 (2 t, J = 7,5 Hz, 9H chacun : CH<sub>3</sub> de l'éthyle) ;

10 1,09 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> du propyle) ; 1,13 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,18 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,64 (s, 1H : OH en1) ; 1,68 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,84 (mt, 2H : CH<sub>2</sub> du propyle) ; 1,89 et 2,50 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 2,11 et 2,23 (2 dd, J = 16 et 9 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,13 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,55 (mt, 2H : OCOCH<sub>2</sub> du propyle) ; 3,53 (s, 3H : O CH<sub>3</sub>) ; 3,82 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 3) ; 4,13 et 4,31 (2 d, J = 9 Hz, 1H chacun :

15 CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,16 (AB limite, J = 16 Hz, 2H : OCOCH<sub>2</sub>O) ; 4,52 (dd, J = 11 et 7 Hz, 1H : H en 7) ; 4,91 (mt, 1H : H en 13) ; 4,93 (d large, J = 10 Hz, 1H : H en 5) ; 5,64 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 2) ; 6,54 (s, 1H : H en 10) ; 7,47 (t, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,61 (t, J = 7,5 Hz, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,11 (d, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

20 Le benzoyloxy-2 $\alpha$  butanoyloxy-4 $\alpha$  dihydroxy-1 $\beta$ ,10 $\beta$  bis(triéthylsilyloxy)-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 oxo-9 taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 907 mg de butanoyloxy-4 $\alpha$  carbonate-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  bis(triéthylsilyloxy)-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 dans 50 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute 2,34 cm<sup>3</sup> d'une solution 1M de

25 phényllithium dans le tétrahydrofurane à une température voisine de -78°C. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure à une température voisine de -78°C puis on ajoute 10 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. A une température voisine de 20°C, on ajoute 20 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. La phase organique est

30 décantée, lavée par 2 fois 10 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 1,3 g que l'on purifie par chromatographie sur 150 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 5 cm de diamètre en éluant avec un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane (10-90 en volumes) et en

35 recueillant des fractions de 18 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché



sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 906 mg de benzyloxy-2 $\alpha$  butanoyloxy-4 $\alpha$  dihydroxy-1 $\beta$ ,10 $\beta$  ditriéthylsilyloxy-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 oxo-9 taxène-11 sous forme d'une meringue blanche et dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

- 5 - spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz ;  $\text{CDCl}_3$  ;  $\delta$  en ppm) : 0,56 et 0,67 (2 mts, 6H chacun :  $\text{CH}_2$  de l'éthyle) ; 0,95 et 1,03 (2 t,  $J = 7,5$  Hz, 9H chacun :  $\text{CH}_3$  de l'éthyle) ; 1,08 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,10 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  du propyle) ; 1,18 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,60 (s, 1H : OH en 1) ; 1,73 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,84 (mt, 2H :  $\text{CH}_2$  du propyle) ; 1,91 et 2,48 (2 mts, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 6) ; 2,03 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 2,11 et 2,22 (2 dd,  $J = 16$  et 9 Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 14) ; 2,58 (mt, 2H :  $\text{OCOCH}_2$  du propyle) ; 3,87 (d,  $J = 7$  Hz, 1H : H en 3) ; 4,18 et 4,32 (2 d,  $J = 9$  Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 20) ; 4,28 (d,  $J = 2$  Hz, 1H : OH en 10) ; 4,42 (dd,  $J = 10,5$  et 6,5 Hz, 1H : H en 7) ; 4,93 (d large,  $J = 10$  Hz, 1H : H en 5) ; 4,98 (t,  $J = 9$  Hz, 1H : H en 13) ; 5,17 (d,  $J = 2$  Hz, 1H : H en 10) ; 5,62 (d,  $J = 7$  Hz, 1H : H en 2) ; 7,49 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en méta) ; 7,61 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en para) ; 8,12 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  en ortho).

Le butanoyloxy-4 $\alpha$  carbonate-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  bis(triéthylsilyloxy)-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

- A une solution de 870 mg de carbonate-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  bis(triéthylsilyloxy)-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  20 époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-4 $\alpha$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 dans 15 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on ajoute 1,46 g de 4-diméthylaminopyridine et 3,90 cm<sup>3</sup> d'anhydride butyrique. Le milieu réactionnel est chauffé à une température voisine de 42°C pendant 45 heures. On ajoute 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. La phase organique est décantée, lavée par 25 2 fois 40 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 2,0 g que l'on purifie par chromatographie sur 170 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 3 cm de diamètre en éluant avec un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane (5-95 en volumes) et en recueillant des fractions de 30 15 cm<sup>3</sup>. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 1,00 g de butanoyloxy-4 $\alpha$  carbonate-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  ditriéthylsilyloxy-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 sous forme d'une meringue blanche et dont les caractéristiques physiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz ;  $\text{CDCl}_3$  ;  $\delta$  en ppm) : de 0,50 à 0,70 (mt, 12H :  $\text{CH}_2$  de l'éthyle) ; de 0,90 à 1,10 (mt, 21H :  $\text{CH}_3$  de l'éthyle et  $\text{CH}_3$  du propyle) ; 1,18 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,28 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,73 (mt, 2H :  $\text{CH}_2$  du propyle) ; 1,75 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,92 et 2,59 (2 mts, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 6) ; 2,13 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 2,14 et de  
 5 2,35 à 2,45 (respectivement dd et mt,  $J = 16$  et 9 Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 14) ; de 2,35 à 2,45 (mt, 2H :  $\text{OCOCH}_2$  du propyle) ; 3,42 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H : H en 3) ; 3,51 (s, 3H :  $\text{OCH}_3$ ) ; 4,18 (s, 2H :  $\text{OCOCH}_2\text{O}$ ) ; 4,46 (dd,  $J = 10$  et 6,5 Hz, 1H : H en 7) ; 4,50 et 4,63 (2 d,  $J = 9$  Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 20) ; 4,51 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H : H en 2) ; 4,93 (d large,  $J = 10$  Hz, 1H : H en 5) ; 5,02 (t large,  $J = 9$  Hz, 1H : H en 13) ;  
 10 6,51 (s, 1H : H en 10).

#### EXEMPLE 4

En opérant comme dans l'exemple 3, et à partir de tert-butoxycarbonyl-amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de benzoxyloxy-2 $\alpha$  phénylacétoxy-4 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 $\beta$   
 15 taxène-11 yle-13 $\alpha$ , on obtient le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de benzoxyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  méthylène-7 $\beta$ ,8 nor-19 oxo-9 phénylacétoxy-4 $\alpha$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz ;  $\text{CDCl}_3$  ;  $\delta$  en ppm) : 1,24 (s, 15H :  $\text{CH}_3$  -  $\text{CH}_3$  et  
 20  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ; 1,40 (mt, 1H : H en 7) ; 1,66 et 2,24 (2 dd,  $J = 6$  et 5 Hz et  $J = 10$  et 6 Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 19) ; 1,92 (s, 1H : OH en 1) ; 1,96 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 2,07 et 2,46 (respectivement d large et dt,  $J = 16$  Hz et  $J = 16$  et 4,5 Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 6) ; 2,32 et 2,54 (respectivement dd et dd large,  $J = 16$  et 9 Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 14) ; 3,24 (mt, 1H : OH en 2') ; 3,53 (s, 3H :  $\text{OCH}_3$ ) ; 3,90 et 4,14 (2 d,  $J = 15$  Hz, 1H  
 25 chacun :  $\text{OCOCH}_2\text{Ar}$ ) ; 4,00 et 4,16 (2 d,  $J = 9$  Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 20) ; 4,20 et 4,26 (2 d,  $J = 16$  Hz, 1H chacun :  $\text{OCOCH}_2\text{O}$ ) ; 4,23 (d,  $J = 7$  Hz, 1H : H en 3) ; 4,55 (d large,  $J = 4,5$  Hz, 1H : H en 5) ; 4,63 (mt, 1H : H en 2') ; 5,31 (AB limite, 2H : H en 3' et CONH) ; 5,71 (d,  $J = 7$  Hz, 1H : H en 2) ; 6,34 (t large,  $J = 9$  Hz, 1H : H en 13) ; 6,44 (s, 1H : H en 10) ; de 7,10 à 7,45 (mt, 10H : H aromatiques et H  
 30 aromatiques en 3') ; 7,51 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en méta) ; 7,63 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en para) ; 8,16 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en ortho).

En opérant dans des conditions analogues à celles décrites dans l'exemple 3, on prépare le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de

benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 phénylacétoxy-4 $\alpha$  trifluorométhanesulfonyloxy-7 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz ;  $\text{CDCl}_3$  ;  $\delta$  en ppm) : 1,24 (s, 6H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,36 (s, 9H :  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ; 1,74 (s, 1H : OH en 1) ; 1,87 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 2,14 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 2,19 et 2,83 (2 mts, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 6) ; 2,39 et 2,48 (2 dd larges,  $J = 16$  et 9 Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 14) ; 3,38 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H : OH en 2') ; 3,53 (s, 3H :  $\text{OCH}_3$ ) ; 3,90 et 4,14 (2 d,  $J = 15$  Hz, 1H chacun :  $\text{OCOCH}_2\text{Ar}$ ) ; 4,01 (d,  $J = 7$  Hz, 1H : H en 3) ; 4,11 et 4,20 (2 d,  $J = 9$  Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 20) ; 4,17 et 4,25 (2 d,  $J = 16$  Hz, 1H chacun :  $\text{OCOCH}_2\text{O}$ ) ; 4,65 (mt, 1H : H en 2') ; 4,68 (d large,  $J = 10$  Hz, 1H : H en 5) ; 5,28 (d large,  $J = 10$  Hz, 1H : H en 3') ; 5,35 (d,  $J = 10$  Hz, 1H : CONH) ; 5,50 (dd,  $J = 10$  et 7 Hz, 1H : H en 7) ; 5,77 (d,  $J = 7$  Hz, 1H : H en 2) ; 6,28 (t large,  $J = 9$  Hz, 1H : H en 13) ; 6,74 (s, 1H : H en 10) ; de 7,15 à 7,45 (mt, 10H : H aromatiques et H aromatiques en 3') ; 7,51 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en méta) ; 7,66 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en para) ; 8,08 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en ortho).

- En opérant dans des conditions analogues à celles décrites dans l'exemple 3, on prépare le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) de benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 phénylacétoxy-4 $\alpha$  trifluorométhanesulfonyloxy-7 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz ;  $\text{CDCl}_3$  ; une température de 333°K,  $\delta$  en ppm) : 1,06 (s, 9H :  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ; 1,12 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,24 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,66 (s, 1H : OH en 1) ; 1,83 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,86 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 2,14 et 2,79 (2 mts, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 6) ; 2,24 et 2,30 (2 dd,  $J = 16$  et 9 Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 14) ; 3,45 et 3,58 (2 d,  $J = 15$  Hz, 1H chacun :  $\text{OCOCH}_2\text{Ar}$ ) ; 3,54 (s, 3H :  $\text{OCH}_3$ ) ; 3,85 (s, 3H :  $\text{ArOCH}_3$ ) ; 3,94 (d,  $J = 7$  Hz, 1H : H en 3) ; 4,08 et 4,17 (2 d,  $J = 9$  Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 20) ; 4,14 et 4,22 (2 d,  $J = 16$  Hz, 1H chacun :  $\text{OCOCH}_2\text{O}$ ) ; 4,59 (d large,  $J = 10$  Hz, 1H : H en 5) ; 4,63 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H : H en 2') ; 5,45 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H : H en 3') ; 5,47 (mt, 1H : H en 7) ; 5,72 (d,  $J = 7$  Hz, 1H : H en 2) ; 6,14 (t large,  $J = 9$  Hz, 1H : H en 13) ; 6,34 (s, 1H : H en 5') ; 6,65 (s, 1H : H en 10) ; 6,94 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H : H aromatiques en ortho du  $\text{OCH}_3$ ) ; de 7,20 à 7,45 (mt, 12H : H aromatiques et H aromatiques en méta du  $\text{OCH}_3$  et H aromatiques en méta) ; 7,48 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en méta) ; 7,64 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en para) ; 7,98 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en ortho)

En opérant dans des conditions analogues à celles décrites dans l'exemple 3, on prépare le benzyloxy-2 $\alpha$  dihydroxy-1 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 phénylacétoxy-4 $\alpha$  trifluorométhanesulfonyloxy-7 $\beta$  taxène-11 dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 5 - spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz ;  $\text{CDCl}_3$  ;  $\delta$  en ppm) : 1,07 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,21 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,64 (s, 1H : OH en 1) ; 1,87 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 2,18 (d, J = 4,5 Hz, 1H : OH en 13) ; 2,20 et 2,88 (2 mts, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 6) ; 2,30 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; de 2,25 à 2,35 (mt, 2H :  $\text{CH}_2$  en 14) ; 3,52 (s, 3H :  $\text{OCH}_3$ ) ; 3,90 et 3,97 (2 d, J = 15 Hz, 1H chacun :  $\text{OCOCH}_2\text{Ar}$ ) ; 4,08 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 3) ; 4,12 et 4,27 (2 d, J = 9 Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 20) ; 4,16 et 4,24 (2 d, J = 16 Hz, 1H chacun :  $\text{OCOCH}_2\text{O}$ ) ; 4,80 (d large, J = 10 Hz, 1H : H en 5) ; 4,92 (mt, 1H : H en 13) ; 5,55 (dd, J = 10 et 6,5 Hz, 1H : H en 7) ; 5,71 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 2) ; 6,74 (s, 1H : H en 10) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 5H : H aromatiques) ; 7,48 (t, J = 7,5 Hz, 2H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en méta) ; 7,64 (t, J = 7,5 Hz, 1H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en para) ; 8,03 (d, J = 7,5 Hz, 2H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en ortho).
- 10
- 15

En opérant dans des conditions analogues à celles décrites dans l'exemple 3, on prépare le benzyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 phénylacétoxy-4 $\alpha$  trihydroxy-1 $\beta$ ,7 $\beta$ ,13 $\alpha$  taxène-11 dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz ;  $\text{CDCl}_3$  ;  $\delta$  en ppm) : 1,12 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,14 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,66 (s, 1H : OH en 1) ; 1,67 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,84 et 2,56 (2 mts, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 6) ; 2,11 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; de 2,20 à 2,45 (2 mts, 1H chacun : OH) ; 2,35 et 2,42 (2 dd, J = 16 et 9 Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 14) ; 3,54 (s, 3H :  $\text{OCH}_3$ ) ; 3,94 (AB limite, J = 15 Hz, 2H :  $\text{OCOCH}_2\text{Ar}$ ) ; 3,94 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 3) ; 4,12 et 4,25 (2 d, J = 9 Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 20) ; 4,26 (AB limite, J = 16 Hz, 2H :  $\text{OCOCH}_2\text{O}$ ) ; 4,50 (mt, 1H : H en 7) ; 4,87 (d large, J = 10 Hz, 1H : H en 5) ; 4,96 (mt, 1H : H en 13) ; 5,66 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 2) ; 6,44 (s, 1H : H en 10) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 5H : H aromatiques) ; 7,47 (t, J = 7,5 Hz, 2H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en méta) ; 7,62 (t, J = 7,5 Hz, 1H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en para) ; 8,04 (d, J = 7,5 Hz, 2H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en ortho).
- 20
- 25

- 30 En opérant dans des conditions analogues à celles décrites dans l'exemple 3, on prépare le benzyloxy-2 $\alpha$  bis(triéthylsilyloxy)-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 phénylacétoxy-4 $\alpha$  taxène-11 dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz ;  $\text{CDCl}_3$  ;  $\delta$  en ppm) : 0,60 et 0,72 (2 mts, 6H chacun :  $\text{CH}_2$  de l'éthyle) ; 0,94 et 1,05 (2 t,  $J = 7,5$  Hz, 9H chacun :  $\text{CH}_3$  de l'éthyle) ; 1,15 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,22 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,66 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,69 (s large, 1H : OH en 1) ; 1,84 et 2,51 (2 mts, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 6) ; 2,20 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 2,24 et 2,36 (2 dd,  $J = 16$  et 9 Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 14) ; 3,54 (s, 3H :  $\text{OCH}_3$ ) ; 3,82 et 3,96 (2 d,  $J = 15$  Hz, 1H chacun :  $\text{OCOCH}_2\text{Ar}$ ) ; 3,89 (d,  $J = 7$  Hz, 1H : H en 3) ; 4,06 et 4,16 (2 d,  $J = 9$  Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 20) ; 4,20 (AB limite,  $J = 16$  Hz, 2H :  $\text{OCOCH}_2\text{O}$ ) ; 4,52 (dd,  $J = 10$  et 6 Hz, 1H : H en 7) ; 4,79 (d large,  $J = 10$  Hz, 1H : H en 5) ; 4,96 (t large,  $J = 9$  Hz, 1H : H en 13) ; 5,66 (d,  $J = 7$  Hz, 1H : H en 2) ; 6,58 (s, 1H : H en 10) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 7H : H aromatiques et  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en méta) ; 7,61 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en para) ; 8,00 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en ortho).

En opérant dans des conditions analogues à celles décrites dans l'exemple 3, on prépare le benzoxyloxy-2 $\alpha$  dihydroxy-1 $\beta$ ,10 $\beta$  bis(triéthylsilyloxy)-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 oxo-9 phénylacétoxy-4 $\alpha$  taxène-11 dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (600 MHz ;  $\text{CDCl}_3$  ;  $\delta$  en ppm) : 0,53 et 0,72 (2 mts, 6H chacun :  $\text{CH}_2$  de l'éthyle) ; 0,94 et 1,05 (2 t,  $J = 7,5$  Hz, 9H chacun :  $\text{CH}_3$  de l'éthyle) ; 1,10 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,20 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,64 (s, 1H : OH en 1) ; 1,70 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,86 et 2,45 (2 mts, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 6) ; 2,10 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 2,20 et 2,32 (2 dd,  $J = 16$  et 9 Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 14) ; 3,80 et 3,96 (2 d,  $J = 16$  Hz, 1H chacun :  $\text{OCOCH}_2\text{Ar}$ ) ; 3,95 (d,  $J = 7$  Hz, 1H : H en 3) ; 4,07 et 4,17 (2 d,  $J = 9$  Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 20) ; 4,29 (s large, 1H : OH en 10) ; 4,43 (dd,  $J = 11$  et 7 Hz, 1H : H en 7) ; 4,79 (d large,  $J = 10$  Hz, 1H : H en 5) ; 5,03 (t large,  $J = 9$  Hz, 1H : H en 13) ; 5,19 (s large, 1H : H en 10) ; 5,63 (d,  $J = 7$  Hz, 1H : H en 2) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 7H : H aromatiques et  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en méta) ; 7,60 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en para) ; 8,00 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en ortho).

En opérant dans des conditions analogues à celles décrites dans l'exemple 3, on prépare le carbonate-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  bis(triéthylsilyloxy)-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 phénylacétoxy-4 $\alpha$  taxène-11 dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz ;  $\text{CDCl}_3$  ;  $\delta$  en ppm) : 0,61 et 0,74 (2 mts, 6H chacun :  $\text{CH}_2$  de l'éthyle) ; 0,92 et 1,05 (2 t,  $J = 7,5$  Hz, 9H chacun :  $\text{CH}_3$  de l'éthyle) ; 1,20 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,30 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,73 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,83 et 2,54 (2 mts, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 6) ; 2,18 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 2,27 et 2,48 (2 dd,  $J = 16$  et 9 Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 14) ; 3,50 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H : H en 3) ; 3,53 (s, 3H :  $\text{OCH}_3$ ) ; 3,65 (AB limite,  $J = 14$  Hz, 2H :  $\text{OCOCH}_2\text{Ar}$ ) ; 4,18 (AB limite, 2H :  $\text{OCOCH}_2\text{O}$ ) ; 4,45 et

4,53 (2 d, J = 9 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,46 (mt, 1H : H en 7) ; 4,53 (d, J = 6,5 Hz, 1H : H en 2) ; 4,68 (d large, J = 10 Hz, 1H : H en 5) ; 5,06 (t large, J = 9 Hz, 1H : H en 13) ; 6,53 (s, 1H : H en 10) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 5H : H aromatiques).

#### EXEMPLE 5

5 En opérant comme dans l'exemple 3, et à partir de tert-butoxycarbonyl-amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de benzoyloxy-2 $\alpha$  bis(méthoxyacétoxy)-4 $\alpha$ ,10 $\beta$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$ , on prépare le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de benzoyloxy-2 $\alpha$  bis(méthoxyacétoxy)-4 $\alpha$ ,10 $\beta$  époxy-5 $\beta$ ,20  
10 hydroxy-1 $\beta$  méthylène-7 $\beta$ ,8 nor-19 oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; température de 333°K,  $\delta$  en ppm) : 1,26 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,29 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,35 (s, 9H : C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,42 (mt, 1H : H en 7) ; 1,71 et 2,29 (respectivement dd et mt, J = 6,5 et 5 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 19) ; 1,81  
15 (s, 1H : OH en 1) ; 1,91 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,15 et 2,54 (respectivement d large et dt, J = 16 Hz et J = 16 et 4,5 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 2,32 (AB limite, 2H : CH<sub>2</sub> en 14) ; 3,50 et 3,53 (2 s, 3H chacun : OCH<sub>3</sub>) ; 3,60 (mf, 1H : OH en 2') ; 4,11 et 4,56 (2 d ; J = 16 Hz, 1H chacun : OCOCH<sub>2</sub>O) ; 4,12 et 4,31 (2 d, J = 9 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,17 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 3) ; 4,19 et 4,24 (2 d, J = 16 Hz, 1H chacun :  
20 OCOCH<sub>2</sub>O) ; 4,67 (mt, 1H : H en 2') ; 4,78 (d, J = 4,5 Hz, 1H : H en 5) ; 5,29 (d large, J = 10 Hz, 1H : H en 3') ; 5,47 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH) ; 5,70 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 2) ; 6,21 (t large, J = 9 Hz, 1H : H en 13) ; 6,44 (s, 1H : H en 10) ; 7,30 (t, J = 7,5 Hz, 1H : H en para de l'aromatique en 3') ; 7,39 (t, J = 7,5 Hz, 2H : H en méta de l'aromatique en 3') ; 7,45 (d, J = 7,5 Hz, 2H : H en ortho de l'aromatique en 3') ;  
25 7,51 (t, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,61 (t, J = 7,5 Hz, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,12 (d, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

En opérant dans des conditions analogues à celles décrites dans l'exemple 3, on prépare le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de benzoyloxy-2 $\alpha$  bis(méthoxyacétoxy)-4 $\alpha$ ,10 $\beta$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  oxo-9  
30 trifluorométhanesulfonyloxy-7 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; température de 333°K,  $\delta$  en ppm) : 1,22 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,27 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,38 (s, 9H : C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,64 (s, 1H : OH en 1) ;

1,92 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,11 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,25 et 2,92 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 2,26 et 2,36 (2 dd, J = 16 et 9 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 14) ; 3,47 et 3,52 (2 s, 3H chacun : OCH<sub>3</sub>) ; 3,66 (s large, 1H : OH en 2') ; 3,99 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 3) ; 4,15 et 4,57 (2 d, J = 16 Hz, 1H chacun : OCOCH<sub>2</sub>O) ; 4,19 (AB limite, J = 16 Hz, 2H : OCOCH<sub>2</sub>O) ; 4,24 et 4,35 (2 d, J = 9 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,70 (mt, 1H : H en 2') ; 4,95 (d large, J = 10 Hz, 1H : H en 5) ; 5,29 (d large, J = 10 Hz, 1H : H en 3') ; 5,49 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH) ; 5,53 (dd, J = 11 et 8 Hz, 1H : H en 7) ; 5,76 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 2) ; 6,18 (t large, J = 9 Hz, 1H : H en 13) ; 6,74 (s, 1H : H en 10) ; 7,30 (t, J = 7,5 Hz, 1H : H en para de l'aromatique en 3') ; 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 2H : H en méta de l'aromatique en 3') ; 7,45 (d, J = 7,5 Hz, 2H : H en ortho de l'aromatique en 3') ; 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,63 (t, J = 7,5 Hz, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,09 (d, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

En opérant dans des conditions analogues à celles décrites dans l'exemple 3, on prépare le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) de benzoyloxy-2α bis(méthoxyacétoxy)-4α,10β époxy-5β,20 hydroxy-1β oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7β taxène-11 yle-13α dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; température de 333°K, δ en ppm) : 1,10 (s, 9H : C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,18 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,20 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,64 (s, 1H : OH en 1) ; 1,75 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,86 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,12 et 2,26 (2 dd, J = 16 et 9 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,24 et 2,86 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 3,33 et 3,53 (2 s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 3,65 et 4,10 (2 d, J = 16 Hz, 1H chacun : OCOCH<sub>2</sub>O) ; 3,83 (s, 3H : ArOCH<sub>3</sub>) ; 3,86 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 3) ; 4,14 et 4,20 (2 d, J = 16 Hz, 1H chacun : OCOCH<sub>2</sub>O) ; 4,19 et 4,32 (2 d, J = 9 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,72 (d large, J = 4,5 Hz, 1H : H en 2') ; 4,89 (d large, J = 10 Hz, 1H : H en 5) ; 5,46 (mt, 1H : H en 3') ; 5,45 (dd, J = 11 et 8 Hz, 1H : H en 7) ; 5,69 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 2) ; 5,94 (t large, J = 9 Hz, 1H : H en 13) ; 6,40 (s large, 1H : H en 5') ; 6,63 (s, 1H : H en 10) ; 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 2H : H aromatiques en ortho du OCH<sub>3</sub>) ; de 7,30 à 7,45 (mt, 5H : H aromatiques en 3') ; 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 2H : H aromatiques en méta du OCH<sub>3</sub>) ; 7,48 (t, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,63 (t, J = 7,5 Hz, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,08 (d, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

En opérant dans des conditions analogues à celles décrites dans l'exemple 3, on prépare le benzoyloxy-2α bis(méthoxyacétoxy)-4α,10β dihydroxy-1β,13α époxy-

5 $\beta$ ,20 oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 $\beta$  taxène-11 dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz ;  $\text{CDCl}_3$  ;  $\delta$  en ppm) : 1,06 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,20 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,61 (s, 1H : OH en 1) ; 1,89 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 2,23 (d, J = 5 Hz, 1H : OH en 13) ; de 2,20 à 2,35 et 2,92 (2 mts, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 6) ; 2,26 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 2,32 (d, J = 9 Hz, 2H :  $\text{CH}_2$  en 14) ; 3,52 et 3,58 (2 s, 3H chacun :  $\text{OCH}_3$ ) ; 4,04 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 3) ; 4,19 et 4,32 (2 AB limite, J = 16 Hz, 2H chacun :  $\text{OCOCH}_2\text{O}$ ) ; 4,20 et 4,38 (2 d, J = 9 Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 20) ; 4,82 (mt, 1H : H en 13) ; 4,99 (d large, J = 10 Hz, 1H : H en 5) ; 5,55 (dd, J = 10 et 7 Hz, 1H : H en 7) ; 5,69 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 2) ; 6,73 (s, 1H : H en 10) ; 7,51 (t, J = 7,5 Hz, 2H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en méta) ; 7,64 (t, J = 7,5 Hz, 1H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en para) ; 8,13 (d, J = 7,5 Hz, 2H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en ortho).

En opérant dans des conditions analogues à celles décrites dans l'exemple 3, on prépare le benzyloxy-2 $\alpha$  bis(méthoxyacétoxy)-4 $\alpha$ ,10 $\beta$  époxy-5 $\beta$ ,20 oxo-9 trihydroxy-1 $\beta$ ,7 $\beta$ ,13 $\alpha$  taxène-11 dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz ;  $\text{CDCl}_3$  ;  $\delta$  en ppm) : 1,11 (s, 6H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,63 (s, 1H : OH en 1) ; 1,70 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,92 et 2,63 (2 mts, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 6) ; 2,08 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; de 2,20 à 2,30 (mt, 3H :  $\text{CH}_2$  en 14 et OH) ; 2,40 (d, J = 4 Hz, 1H : OH) ; 3,54 et 3,59 (2 s, 3H chacun :  $\text{OCH}_3$ ) ; 3,92 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 3) ; 4,20 et 4,35 (2 d, J = 9 Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 20) ; 4,24 et 4,28 (2 AB limite, J = 16 Hz, 2H chacun :  $\text{OCOCH}_2\text{O}$ ) ; 4,50 (mt, 1H : H en 7) ; 4,86 (mt, 1H : H en 13) ; 5,03 (d large, J = 10 Hz, 1H : H en 5) ; 5,65 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 2) ; 6,44 (s, 1H : H en 10) ; 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 2H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en méta) ; 7,63 (t, J = 7,5 Hz, 1H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en para) ; 8,14 (d, J = 7,5 Hz, 2H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en ortho).

En opérant dans des conditions analogues à celles décrites dans l'exemple 3, on prépare le benzyloxy-2 $\alpha$  bis(méthoxyacétoxy)-4 $\alpha$ ,10 $\beta$  bis(triéthylsilyloxy)-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  oxo-9 taxène-11 dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz ;  $\text{CDCl}_3$  ;  $\delta$  en ppm) : 0,60 et 0,70 (2 mts, 6H chacun :  $\text{CH}_2$  de l'éthyle) ; 0,94 et 1,02 (2 t, J = 7,5 Hz, 9H chacun :  $\text{CH}_3$  de l'éthyle) ; 1,12 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,20 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,64 (s, 1H : OH en 1) ; 1,70 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,91 et 2,57 (2 mts, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 6) ; 2,12 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 2,13 et 2,23 (2 dd, J = 16 et 9 Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 14) ; 3,53 et 3,57 (2 s, 3H chacun :  $\text{OCH}_3$ ) ; 3,83 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 3) ; 4,15 et 4,40 (2 d, J = 16 Hz, 2H :  $\text{OCOCH}_2\text{O}$ ) ; 4,19 (AB



limite,  $J = 16$  Hz, 2H :  $\text{OCOCH}_2\text{O}$ ) ; 4,21 et 4,37 (2 d,  $J = 9$  Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 20) ; 4,51 (dd,  $J = 11$  et 7 Hz, 1H : H en 7) ; 4,93 (t,  $J = 9$  Hz, 1H : H en 13) ; 5,02 (d large,  $J = 10$  Hz, 1H : H en 5) ; 5,64 (d,  $J = 7$  Hz, 1H : H en 2) ; 6,56 (s, 1H : H en 10) ; 7,48 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en méta) ; 7,63 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en para) ; 8,19 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en ortho).

En opérant dans des conditions analogues à celles décrites dans l'exemple 3, on prépare le benzoxyloxy-2 $\alpha$  dihydroxy-1 $\beta$ ,10 $\beta$  bis(triéthylsilyloxy)-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 méthoxyacétoxy-4 $\alpha$  oxo-9 taxène-11 dont les caractéristiques sont les suivantes :

10 - spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz ;  $\text{CDCl}_3$  ;  $\delta$  en ppm) : 0,57 et 0,69 (2 mts, 6H chacun :  $\text{CH}_2$  de l'éthyle) ; 0,94 et 1,03 (2 t,  $J = 7,5$  Hz, 9H chacun :  $\text{CH}_3$  de l'éthyle) ; 1,09 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,17 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,58 (s, 1H : OH en 1) ; 1,75 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,93 et 2,49 (2 mts, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 6) ; 2,03 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 2,09 et 2,18 (2 dd,  $J = 16$  et 9 Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 14) ; 3,57 (s, 3H :  $\text{OCH}_3$ ) ; 3,88 (d,  $J = 7$  Hz, 1H : H en 3) ; 4,16 et 4,40 (2 d,  $J = 16$  Hz, 1H chacun :  $\text{OCOCH}_2\text{O}$ ) ; 4,20 et 4,36 (2 d,  $J = 9$  Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 20) ; 4,28 (s large, 1H : OH en 10) ; 4,42 (mt, 1H : H en 7) ; 4,97 (t,  $J = 9$  Hz, 1H : H en 13) ; 5,01 (d large,  $J = 10$  Hz, 1H : H en 5) ; 5,17 (s large, 1H : H en 10) ; 5,62 (d,  $J = 7$  Hz, 1H : H en 2) ; 7,47 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en méta) ; 7,61 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en para) ; 8,18 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en ortho).

En opérant dans des conditions analogues à celles décrites dans l'exemple 3, on prépare le bis(méthoxyacétoxy)-4 $\alpha$ ,10 $\beta$  carbonate-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  bis(triéthylsilyloxy)-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 oxo-9 taxène-11 dont les caractéristiques sont les suivantes :

25 - spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz ;  $\text{CDCl}_3$  ;  $\delta$  en ppm) : 0,60 et 0,68 (2 mts, 6H chacun :  $\text{CH}_2$  de l'éthyle) ; 0,92 et 1,01 (2 t,  $J = 7,5$  Hz, 9H chacun :  $\text{CH}_3$  de l'éthyle) ; 1,19 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,27 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,75 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,91 et 2,63 (2 mts, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 6) ; 2,08 et 2,41 (2 dd,  $J = 16$  et 9 Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 14) ; 2,12 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 3,44 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H : H en 3) ; 3,46 et 3,50 (2 s, 3H chacun :  $\text{OCH}_3$ ) ; 4,06 et 4,14 (2 d,  $J = 16$  Hz, 1H chacun :  $\text{OCOCH}_2\text{O}$ ) ; 4,16 (s, 2H :  $\text{OCOCH}_2\text{O}$ ) ; 4,46 (dd,  $J = 10$  et 7 Hz, 1H : H en 7) ; 4,50 et 4,66 (2 d,  $J = 9$  Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 20) ; 4,51 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H : H en 2) ; 4,99 (mt, 1H : H en 13) ; 5,00 (d large,  $J = 10$  Hz, 1H : H en 5) ; 6,51 (s, 1H : H en 10).

EXEMPLE 6

En opérant comme dans l'exemple 3, et à partir de tert-butoxycarbonyl-amino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de benzoyloxy-2 $\alpha$  cyclopropanoyloxy-4 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  oxo-9 méthoxyacétoxy-10 $\beta$  trifluorométhanesulfonyloxy-7 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$ , on prépare le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de benzoyloxy-2 $\alpha$  cyclopropanoyloxy-4 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  méthylène-7 $\beta$ ,8 nor-19 oxo-9 taxène-11 yle-13 $\alpha$  dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz ;  $\text{CDCl}_3$  ; température voisine de 333°K,  $\delta$  en ppm) : de 0,80 à 1,40 (mt, 4H :  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  du cyclopropyle) ; 1,30 (s, 6H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,35 (s, 9H :  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ; de 1,30 à 1,40 (mt, 1H : H en 7) ; 1,70 et 2,23 (2 dd, respectivement J = 6 et 5,5 Hz et J = 10 et 5,5 Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 19) ; 1,80 (mt, 1H : CH du cyclopropyle) ; 1,85 (s, 1H : OH en 1) ; 1,86 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 2,11 et 2,44 (respectivement d large et dt, J = 16 Hz et J = 16 et 4,5 Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 6) ; 2,34 et 2,50 (2 dd, J = 16 et 9 Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 14) ; 3,22 (d, J = 4 Hz, 1H : OH en 2') ; 3,52 (s, 3H :  $\text{OCH}_3$ ) ; 4,08 et 4,28 (2 d, J = 9 Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 20) ; 4,13 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 3) ; 4,16 et 4,24 (2 d, J = 16 Hz, 1H chacun :  $\text{OCOCH}_2\text{O}$ ) ; 4,62 (d, J = 4,5 Hz, 1H : H en 5) ; 4,70 (d large, J = 4 Hz, 1H : H en 2') ; 5,28 (AB limite, 2H : H3' et CONH) ; 5,70 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 2) ; 6,23 (t large, J = 9 Hz, 1H : H en 13) ; 6,42 (s, 1H : H en 10) ; de 7,20 à 7,45 (mt, 5H : H aromatiques en 3') ; 7,52 (t, J = 7,5 Hz, 2H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en méta) ; 7,61 (t, J = 7,5 Hz, 1H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en para) ; 8,14 (d, J = 7,5 Hz, 2H :  $\text{OCOC}_6\text{H}_5$  H en ortho).

En opérant dans des conditions analogues à celles décrites dans l'exemple 3, on prépare le tert-butoxycarbonylamino-3 hydroxy-2 phényl-3 propionate-(2R,3S) de benzoyloxy-2 $\alpha$  cyclopropanoyloxy-4 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz ;  $\text{CDCl}_3$  ;  $\delta$  en ppm) : de 0,85 à 1,40 (mt, 4H :  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  du cyclopropyle) ; 1,22 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,24(s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,39 (s, 9H :  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ; 1,70 (s, 1H : OH en 1) ; 1,83 (mt, 1H : CH du cyclopropyle) ; 1,88 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 2,05 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 2,23 et 2,84 (2 mts, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 6) ; 2,34 et 2,42 (2 dd, J = 16 et 9 Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 14) ; 3,35 (d, J = 5,5 Hz, 1H : OH en 2') ; 3,52 (s, 3H :  $\text{OCH}_3$ ) ; 3,96 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 3) ; 4,16 et 4,25 (2 d, J = 16 Hz, 1H chacun :  $\text{OCOCH}_2\text{O}$ ) ; 4,17 et 4,28 (2 d, J = 9 Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 20) ; 4,72

(mt, 1H : H en 2') ; 4,81 (d large, J = 10 Hz, 1H : H en 5) ; 5,28 (d large, J = 10 Hz, 1H : H en 3') ; 5,36 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH) ; 5,48 (dd, J = 10,5 et 7 Hz, 1H : H en 7) ; 5,72 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 2) ; 6,11 (mt, 1H : H en 13) ; 6,71 (s, 1H : H en 10) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 5H : H aromatiques en 3') ; 7,52 (t, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,65 (t, J = 7,5 Hz, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,08 (d, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

En opérant dans des conditions analogues à celles décrites dans l'exemple 3, on prépare le tert-butoxycarbonyl-3 (méthoxy-4 phényl)-2 phényl-4 oxazolidine-1,3 carboxylate-5 (2R,4S,5R) de benzoyloxy-2 $\alpha$  cyclopropanoyloxy-4 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ;  $\delta$  en ppm) : de 0,50 à 1,50 (mt, 5H : CH et CH<sub>2</sub> du cyclopropyle) ; 1,04 (s, 9H : C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 1,17 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,19 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,65 (s, 1H : OH en 1) ; 1,72 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,84 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,14 et 2,32 (2 dd, J = 16 et 9 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,16 et 2,79 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 3,52 (s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 3,82 (s, 3H : ArOCH<sub>3</sub>) ; 3,86 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 3) ; 4,11 et 4,24 (2 d, J = 9 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,15 et 4,22 (2 d, J = 16 Hz, 1H chacun : OCOCH<sub>2</sub>O) ; 4,60 (d, J = 4,5 Hz, 1H : H en 2') ; 4,74 (d large, J = 10 Hz, 1H : H en 5) ; 5,44 (dd, J = 10,5 et 8 Hz, 1H : H en 7) ; 5,50 (mt, 1H : H en 3') ; 5,67 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 2) ; 5,88 (mt, 1H : H en 13) ; 6,41 (mf, 1H : H en 5') ; 6,61 (s, 1H : H en 10) ; 6,92 (d, J = 8,5 Hz, 2H : H aromatiques en ortho du OCH<sub>3</sub>) ; 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 2H : H aromatiques en méta du OCH<sub>3</sub>) ; de 7,25 à 7,45 (mt, 5H : H aromatiques en 3') ; 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,63 (t, J = 7,5 Hz, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,02 (d, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

En opérant dans des conditions analogues à celles décrites dans l'exemple 3, on prépare le benzoyloxy-2 $\alpha$  cyclopropanoyloxy-4 $\alpha$  dihydroxy-1 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 $\beta$  taxène-11 dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; température de 333°K,  $\delta$  en ppm) : de 0,90 à 1,40 (mt, 4H : CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> du cyclopropyle) ; 1,10 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,22 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,61 (s, 1H : OH en 1) ; de 1,70 à 1,85 (mt, 2H : CH du cyclopropyle et OH en 13) ; 1,90 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,22 et 2,86 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 2,26 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,36 (d, J = 9 Hz, 2H : CH<sub>2</sub> en 14) ; 3,52 (s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 4,05 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 3) ; 4,14 et 4,22 (2 d, J = 16 Hz, 1H chacun : OCOCH<sub>2</sub>O) ; 4,20 et 4,36 (2

d, J = 9 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,84 (mt, 1H : H en 13) ; 4,85 (d large, J = 10 Hz, 1H : H en 5) ; 5,54 (dd, J = 11 et 8 Hz, 1H : H en 7) ; 5,72 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 2) ; 6,73 (s, 1H : H en 10) ; 7,51 (t, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,63 (t, J = 7,5 Hz, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,12 (d, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho)

En opérant dans des conditions analogues à celles décrites dans l'exemple 3, on prépare le benzoyloxy-2 $\alpha$  cyclopropanoyloxy-4 $\alpha$  dihydroxy-1 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 trifluorométhanesulfonyloxy-7 $\beta$  taxène-11 dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 10 - spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ; température de 333°K,  $\delta$  en ppm) : de 0,90 à 1,40 (mt, 4H : CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> du cyclopropyle) ; 1,10 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,22 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,61 (s, 1H : OH en 1) ; de 1,70 à 1,85 (mt, 2H : CH du cyclopropyle et OH en 13) ; 1,90 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,22 et 2,86 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 2,26 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,36 (d, J = 9 Hz, 2H : CH<sub>2</sub> en 14) ; 3,52 (s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 4,05 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 3) ; 4,14 et 4,22 (2 d, J = 16 Hz, 1H chacun : OCOCH<sub>2</sub>O) ; 4,20 et 4,36 (2 d, J = 9 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,84 (mt, 1H : H en 13) ; 4,85 (d large, J = 10 Hz, 1H : H en 5) ; 5,54 (dd, J = 11 et 8 Hz, 1H : H en 7) ; 5,72 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 2) ; 6,73 (s, 1H : H en 10) ; 7,51 (t, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,63 (t, J = 7,5 Hz, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,12 (d, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho)

En opérant dans des conditions analogues à celles décrites dans l'exemple 3, on prépare le benzoyloxy-2 $\alpha$  cyclopropanoyloxy-4 $\alpha$  bis(triéthylsilyloxy)-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 25 - spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ;  $\delta$  en ppm) : 0,60 et 0,68 (2 mts, 6H chacun : CH<sub>2</sub> de l'éthyle) ; de 0,90 à 1,35 (mt, 4H : CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> du cyclopropyle) ; 0,94 et 1,03 (2 t, J = 7,5 Hz, 9H chacun : CH<sub>3</sub> de l'éthyle) ; 1,14 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,20 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,64 (s, 1H : OH en 1) ; 1,71 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,73 (mt, 1H : CH du cyclopropyle) ; 1,87 et 2,50 (respectivement dd large et mt, J = 14 et 11 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 2,11 et 2,29 (2 dd, J = 16 et 9 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 14) ; 2,15 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 3,53 (s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 3,86 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 3) ; 4,14 et 4,26 (2 d, J = 9 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,19 (AB limite, J = 16 Hz, 2H : OCOCH<sub>2</sub>O) ; 4,52 (dd, J = 11 et 7 Hz, 1H : H en 7) ; 4,84 (d large, J = 10 Hz, 1H : H en 5) ; 4,95 (t large, J = 9 Hz, 1H : H en 13) ; 5,65 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 2) ; 6,56 (s, 1H : H en

10) ; 7,50 (t, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,62 (t, J = 7,5 Hz, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,09 (d, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

En opérant dans des conditions analogues à celles décrites dans l'exemple 3, on prépare le benzoxyloxy-2 $\alpha$  cyclopropanoxyloxy-4 $\alpha$  dihydroxy-1 $\beta$ ,10 $\beta$  bis(triéthylsilyloxy)-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 oxo-9 taxène-11 dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz ; CDCl<sub>3</sub> ;  $\delta$  en ppm) : 0,58 et 0,68 (2 mts, 6H chacun : CH<sub>2</sub> de l'éthyle) ; de 0,90 à 1,35 (mt, 4H : CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> du cyclopropyle) ; 0,94 et 1,03 (2 t, J = 7,5 Hz, 9H chacun : CH<sub>3</sub> de l'éthyle) ; 1,12 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,22 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,59 (s, 1H : OH en 1) ; 1,67 (mt, 1H : CH du cyclopropyle) ; 1,73 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 1,90 et 2,44 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 6) ; 2,06 (s, 3H : CH<sub>3</sub>) ; 2,10 et 2,25 (2 dd, J = 16 et 9 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 14) ; 3,91 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 3) ; 4,16 et 4,26 (2 d, J = 9 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 20) ; 4,28 (d, J = 1,5 Hz, 1H : OH en 10) ; 4,42 (dd, J = 11 et 6 Hz, 1H : H en 7) ; 4,84 (d large, J = 10 Hz, 1H : H en 5) ; 5,00 (t, J = 9 Hz, 1H : H en 13) ; 5,16 (d, J = 1,5 Hz, 1H : H en 10) ; 5,62 (d, J = 7 Hz, 1H : H en 2) ; 7,50 (t, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en méta) ; 7,62 (t, J = 7,5 Hz, 1H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en para) ; 8,09 (d, J = 7,5 Hz, 2H : OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H en ortho).

Le carbonate-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  cyclopropanoxyloxy-4 $\alpha$  bis(triéthylsilyloxy)-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 100 mg de carbonate-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  bis(triéthylsilyloxy)-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-4 $\alpha$  méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 dans 7 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, on ajoute, goutte à goutte, 345  $\mu$ l d'une solution 1M de hexaméthylidisilazane de lithium dans l'hexane, à une température voisine de -30°C. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 minutes à cette température puis on ajoute, goutte à goutte, 39  $\mu$ l de chlorure de cyclopropanoyle. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes à une température voisine de 0°C puis hydrolysé par addition de 1 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de chlorure d'ammonium et 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. La phase organique est décantée, lavée par 2 fois 40 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 120 mg d'un produit que l'on purifie par chromatographie sur 70 g de silice (0,063-0,2 mm) contenus dans une colonne de 2 cm de diamètre en éluant avec un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane (20-80 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm<sup>3</sup>. Les

fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient 31 mg de carbonate-1 $\beta$ ,2 $\alpha$  cyclopropanoyloxy-4 $\alpha$  bis(triéthylsilyloxy)-7 $\beta$ ,13 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 méthoxyacétoxy-10 $\beta$  oxo-9 taxène-11 sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques

5 physiques sont les suivantes :

- spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz ;  $\text{CDCl}_3$  ;  $\delta$  en ppm) : 0,60 et 0,66 (2 mts, 6H chacun :  $\text{CH}_2$  de l'éthyle) ; de 0,90 à 1,35 (mt, 4H :  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  du cyclopropyle) ; 0,92 et 1,02 (2 t,  $J = 7,5$  Hz, 9H chacun :  $\text{CH}_3$  de l'éthyle) ; 1,19 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,29 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,60 (s, 1H : OH en 1) ; 1,62 (mt, 1H : CH du cyclopropyle) ; 1,73 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 1,88 et 2,57 (respectivement dd large et mt,  $J = 15$  et 10 Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 6) ; 2,15 (s, 3H :  $\text{CH}_3$ ) ; 2,19 et 2,37 (2 dd,  $J = 16$  et 9 Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 14) ; 3,48 (d,  $J = 7$  Hz, 1H : H en 3) ; 3,51 (s, 3H :  $\text{OCH}_3$ ) ; 4,16 (s, 2H :  $\text{OCOCH}_2\text{O}$ ) ; 4,44 (mt, 1H : H en 7) ; 4,45 et 4,54 (2 d,  $J = 9$  Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 20) ; 4,49 (d,  $J = 7$  Hz, 1H : H en 2) ; 4,85 (d large,  $J = 10$  Hz, 1H : H en 5) ; 5,02 (t large,  $J = 9$  Hz, 1H : H en 13) ; 6,52 (s, 1H : H en 10).

Les nouveaux produits de formule générale (I) dans laquelle Z représente un radical de formule générale (II) manifestent une activité inhibitrice significative de la prolifération cellulaire anormale et possèdent des propriétés thérapeutiques permettant le traitement de malades ayant des conditions pathologiques associées à une

20 prolifération cellulaire anormale. Les conditions pathologiques incluent la prolifération cellulaire anormale de cellules malignes ou non malignes de divers tissus et/ou organes, comprenant, de manière non limitative, les tissus musculaires, osseux ou conjonctifs, la peau, le cerveau, les poumons, les organes sexuels, les systèmes lymphatiques ou rénaux, les cellules mammaires ou sanguines, le foie, l'appareil

25 digestif, le pancréas et les glandes thyroïdes ou adrénales. Ces conditions pathologiques peuvent inclure également le psoriasis, les tumeurs solides, les cancers de l'ovaire, du sein, du cerveau, de la prostate, du colon, de l'estomac, du rein ou des testicules, le sarcome de Kaposi, le cholangiocarcinome, le choriocarcinome, le neuroblastome, la tumeur de Wilms, la maladie de Hodgkin, les mélanomes, les

30 myélomes multiples, les leucémies lymphocytaires chroniques, les lymphomes granulocytaires aigus ou chroniques. Les nouveaux produits selon l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement du cancer de l'ovaire. Les produits selon l'invention peuvent être utilisés pour prévenir ou retarder l'apparition ou la réapparition des conditions pathologiques ou pour traiter ces conditions

35 pathologiques.

Les produits selon l'invention peuvent être administrés à un malade selon différentes formes adaptées à la voie d'administration choisie qui, de préférence, est la voie parentérale. L'administration par voie parentérale comprend les administrations intraveineuse, intrapéritonéale, intramusculaire ou sous-cutanée. Plus particulièrement

5 préférée est l'administration intrapéritonéale ou intraveineuse.

La présente invention comprend également les compositions pharmaceutiques qui contiennent au moins un produit de formule générale (I) en une quantité suffisante adaptée à l'emploi en thérapeutique humaine ou vétérinaire. Les compositions peuvent être préparées selon les méthodes habituelles en utilisant un ou

10 plusieurs adjuvants, supports ou excipients pharmaceutiquement acceptables. Les supports convenables incluent les diluants, les milieux aqueux stériles et divers solvants non toxiques. De préférence les compositions se présentent sous forme de solutions ou de suspensions aqueuses, de solutions injectables qui peuvent contenir des agents émulsifiants, des colorants, des préservatifs ou des stabilisants.

15 Le choix des adjuvants ou excipients peut être déterminé par la solubilité et les propriétés chimiques du produit, le mode particulier d'administration et les bonnes pratiques pharmaceutiques.

Pour l'administration parentérale, on utilise des solutions ou des suspensions stériles aqueuses ou non aqueuses. Pour la préparation de solutions ou de suspensions

20 non aqueuses peuvent être utilisés des huiles végétales naturelles telle que l'huile d'olive, l'huile de sésame ou l'huile de paraffine ou les esters organiques injectables tel que l'oléate d'éthyle. Les solutions stériles aqueuses peuvent être constituées d'une solution d'un sel pharmaceutiquement acceptable en solution dans de l'eau. Les solutions aqueuses conviennent pour l'administration intraveineuse dans la mesure où

25 le pH est convenablement ajusté et où l'isotonicité est réalisée, par exemple, par une quantité suffisante de chlorure de sodium ou de glucose. La stérilisation peut être réalisée par chauffage ou par tout autre moyen qui n'altère pas la composition.

Il est bien entendu que tous les produits entrant dans les compositions selon l'invention doivent être purs et non toxiques pour les quantités utilisées.

30 Les compositions peuvent contenir au moins 0,01 % de produit thérapeutiquement actif. La quantité de produit actif dans une composition est telle qu'une posologie convenable puisse être prescrite. De préférence, les compositions sont préparées de telle façon qu'une dose unitaire contienne de 0,01 à 1000 mg environ de produit actif pour l'administration par voie parentérale.

Le traitement thérapeutique peut être effectué concurremment avec d'autres traitements thérapeutiques incluant des médicaments antinéoplastiques, des anticorps monoclonaux, des thérapies immunologiques ou des radiothérapies ou des modificateurs des réponses biologiques. Les modificateurs des réponses incluent, de manière non limitative, les lymphokines et les cytokines telles que les interleukines, les interférons ( $\alpha$ ,  $\beta$  ou  $\delta$ ) et le TNF. D'autres agents chimiothérapeutiques utiles dans le traitement des désordres dus à la prolifération anormale des cellules incluent, de manière non limitative, les agents alkylants tels que les moutardes à l'azote comme la mechlorethamine, le cyclophosphamide, le melphalan et le chlorambucil, des sulfonates d'alkyle comme le busulfan; les nitrosourées comme la carmustine, la lomustine, la sémustine et la streptozocine, les triazènes comme la dacarbazine, les antimétabolites comme les analogues de l'acide folique tel que le méthotrexate, les analogues de pyrimidine comme le fluorouracil et la cytarabine, des analogues de purines comme la mercaptopurine et la thioguanine, des produits naturels tels que les alcaloïdes de vinca comme la vinblastine, la vincristine et la vendésine, des épipodophyllotoxines comme l'étoposide et le teniposide, des antibiotiques comme la dactinomycine, la daunorubicine, la doxorubicine, la bléomycine, la plicamycine et la mitomycine, des enzymes comme la L-asparaginase, des agents divers comme les complexes de coordination du platine tel que le cisplatine, les urées substituées tel que l'hydroxyurée, les dérivés de méthylhydrazine comme la procarbazine, les supprimeurs adrénocorticoïques comme le mitotane et l'aminoglutéthymide, les hormones et les antagonistes comme les adrénocorticoïdes comme la prednisone, les progestines comme le caproate d'hydroxyprogestérone, l'acétate de méthoxyprogestérone et l'acétate de megestrol, les oestrogènes comme le diéthylstilbestrol et l'éthinylestradiol, les antioestrogènes comme le tamoxifène, les androgènes comme le propionate de testostérone et la fluoxymesterone.

Les doses utilisées pour mettre en oeuvre les méthodes selon l'invention sont celles qui permettent un traitement prophylactique ou un maximum de réponse thérapeutique. Les doses varient selon la forme d'administration, le produit particulier sélectionné et les caractéristiques propres du sujet à traiter. En général, les doses sont celles qui sont thérapeutiquement efficaces pour le traitement des désordres dus à une prolifération cellulaire anormale. Les produits selon l'invention peuvent être administrés aussi souvent que nécessaire pour obtenir l'effet thérapeutique désiré. Certains malades peuvent répondre rapidement à des doses relativement fortes ou faibles puis avoir besoin de doses d'entretien faibles ou nulles. Généralement, de



faibles doses seront utilisées au début du traitement et, si nécessaire, des doses de plus en plus fortes seront administrées jusqu'à l'obtention d'un effet optimum. Pour d'autres malades il peut être nécessaire d'administrer des doses d'entretien 1 à 8 fois par jour, de préférence 1 à 4 fois, selon les besoins physiologiques du malade considéré. Il est aussi possible que pour certains malades il soit nécessaire de n'utiliser qu'une à deux administrations journalières.

Chez l'homme, les doses sont généralement comprises entre 0,01 et 200 mg/kg. Par voie intrapéritonéale, les doses seront en général comprises entre 0,1 et 100 mg/kg et, de préférence entre 0,5 et 50 mg/kg et, encore plus spécifiquement entre 1 et 10 mg/kg. Par voie intraveineuse, les doses sont généralement comprises entre 0,1 et 50 mg/kg et, de préférence entre 0,1 et 5 mg/kg et, encore plus spécifiquement entre 1 et 2 mg/kg. Il est entendu que, pour choisir le dosage le plus approprié, devront être pris en compte la voie d'administration, le poids du malade, son état de santé général, son âge et tous les facteurs qui peuvent influencer sur l'efficacité du traitement.

L'exemple suivant illustre une composition selon l'invention.

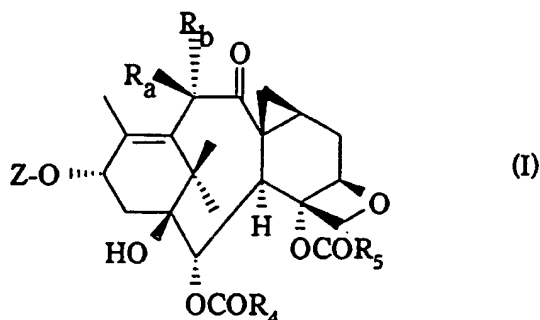
#### EXEMPLE

On dissout 40 mg du produit obtenu à l'exemple 1 dans 1 cm<sup>3</sup> d'Emulphor EL 620 et 1 cm<sup>3</sup> d'éthanol puis la solution est diluée par addition de 18 cm<sup>3</sup> de sérum physiologique.

La composition est administrée par perfusion pendant 1 heure par introduction dans du soluté physiologique.

REVENDICATIONS

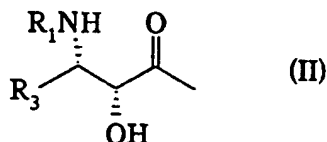
1 - Nouveaux taxoïdes de formule générale :



dans laquelle :

- 5  $R_a$  représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, acyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxyacétoxy dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et  $R_b$  représente un atome d'hydrogène ou bien  $R_a$  et  $R_b$  forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés une fonction cétone,

- 10  $Z$  représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale :



dans laquelle :

- $R_1$  représente un radical benzoyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou trifluorométhyle, thényle ou furoyle, ou un radical  $R_2$ -O-CO- dans lequel  $R_2$  représente :

- un radical alcoyle contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4

atomes de carbone ou par un radical phényl alcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle (éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone), cyano, carboxy ou alcoxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,

- un radical phényle ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical hétérocyclique aromatique à 5 chaînons choisi de préférence parmi les radicaux furyle et thiényle,

- ou un radical hétérocyclyle saturé contenant 4 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,

15  $R_3$  représente un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, ayles, aralcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, 20 hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluorométhyle, ou un hétérocycle aromatique ayant 5 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes, 25 identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre et éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, ayles, amino, alcoylamino, dialcoylamino, alcoxycarbonylamino, acyle, arylcarbonyle, cyano, carboxy, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle ou alcoxycarbonyle, étant 30 entendu que, dans les substituants des radicaux phényle,  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyle et hétérocyclyles aromatiques, les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone et que les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 2 à 8 atomes de carbone et que les radicaux ayles sont des radicaux phényles ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyles, et

35  $R_4$  et  $R_5$ , identiques ou différents, représentent

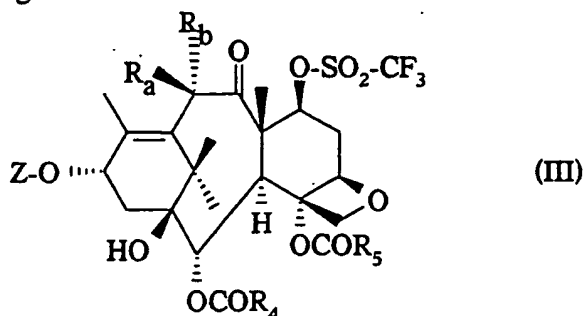
- un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle droit ou ramifié contenant 2 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone ou bicycloalcoyle contenant 7 à 11 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle éventuellement substitué, cyano, carboxy ou alcoyloxy-carbonyl dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,
- ou un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, aralcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonyl-amino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyl, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro, azido, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy, étant entendu que R<sub>5</sub> ne peut pas représenter un radical méthyle ou un radical hétérocyclyle saturé ou non saturé contenant 4 à 6 chaînons et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, étant entendu que R<sub>5</sub> ne peut pas représenter un radical méthyle,
- étant entendu que les radicaux cycloalcoyles, cycloalcényles ou bicycloalcoyles peuvent être éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone.

2 - Nouveaux taxoïdes selon la revendication 1 pour lesquels R<sub>a</sub> représente un radical hydroxy, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, acyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoxyacétoxy dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et R<sub>b</sub> représente un atome d'hydrogène, Z représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle R<sub>1</sub> représente un radical benzoyl ou un radical R<sub>2</sub>-O-CO- dans lequel R<sub>2</sub> représente un radical tert-butyle et R<sub>3</sub> représente un radical alcoyle contenant 1 à 6 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 6 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, phényle

éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore) et les radicaux alcoyles, alcoxy, dialcoylamino, acylamino, alcoxycarbonylamino ou trifluorométhyle ou un radical furyle-2 ou -3, thiényle-2 ou -3 ou thiazolyle-2, -4 ou -5 et  $R_4$  représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles, alcoxy, amino, alcoylamino, dialcoylamino, acylamino, alcoxycarbonylamino, azido, trifluorométhyle et trifluorométhoxy, ou un radical thiényle-2 ou -3 ou furyle-2 ou -3 et  $R_5$  représente un radical alcoyle éventuellement substitué contenant 1 à 4 atomes de carbone, étant entendu que  $R_5$  ne peut pas représenter un radical méthyle.

3 - Nouveaux taxoïdes selon la revendication 1 pour lesquels  $R_a$  représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy ou acétyloxy ou méthoxyacétoxy et  $R_b$  représente un atome d'hydrogène,  $Z$  représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (II) dans laquelle  $R_1$  représente un radical benzoyle ou un radical  $R_2-O-CO-$  dans lequel  $R_2$  représente un radical tert-butyle et  $R_3$  représente un radical isobutyle, isobutényle, butényle, cyclohexyle, phényle, furyle-2, furyle-3, thiényle-2, thiényle-3, thiazolyle-2, thiazolyle-4 ou thiazolyle-5 et  $R_4$  représente un radical phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène et  $R_5$  représente un radical alcoyle contenant 2 à 4 atomes de carbone.

4 - Procédé de préparation d'un produit selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisé en ce que l'on traite par un halogénure de métal alcalin ou un azoture de métal alcalin ou un sel d'ammonium quaternaire ou un phosphate de métal alcalin un produit de formule générale :



dans laquelle  $Z$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont définis dans l'une des revendications 1 à 3,  $R_a$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoxy, acyloxy, alcoxyacétoxy ou un radical hydroxy protégé, et  $R_b$  représente un atome d'hydrogène, puis remplace

éventuellement le groupement protecteur représenté par  $R_a$  par un atome d'hydrogène.

- 5 - Procédé de préparation d'un produit selon l'une des revendications 1 à 3 pour lequel  $R_4$  et  $R_5$  sont définis comme dans l'une des revendications 1 à 3 et  $R_a$  et  $R_b$  représentent chacun un atome d'hydrogène caractérisé en ce que l'on réduit par voie électrolytique un produit selon l'une des revendications 1 à 3 pour lequel  $R_a$  représente un radical hydroxy, acyloxy ou alcoxyacétoxy.

- 6 - Procédé de préparation d'un produit selon l'une des revendications 1 à 3 pour lequel  $R_4$  et  $R_5$  sont définis comme dans l'une des revendications 1 à 3,  $R_a$  et  $R_b$  forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés une fonction cétone caractérisé en ce que l'on oxyde un produit selon l'une des revendications 1 à 3 pour lequel  $R_a$  représente un radical hydroxy et  $R_b$  représente un atome d'hydrogène.

- 7 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins un produit selon l'une des revendications 1 à 3 pour lequel  $Z$  représente un radical de formule générale (II) en association avec un ou plusieurs produits pharmaceutiquement acceptables qu'ils soient inertes ou pharmacologiquement actifs.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. No.  
PCT/FR 95/00735

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C07D305/14 A61K31/335

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US,A,5 254 580 (SHU-HUI CHEN ET AL.) 19 October 1993	1-3
P,A	FR,A,2 698 871 (RHONE-POULENC) 10 June 1994 see claims	1-3

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 October 1995

Date of mailing of the international search report

10.10.95

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. al Application No

PCT/FR 95/00735

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-5254580	19-10-93	AU-B- 656475	02-02-95
		AU-B- 4155693	06-01-94
		CA-A- 2099211	20-07-94
		CN-A- 1082541	23-02-94
		EP-A- 0577082	05-01-94
		EP-A- 0577083	05-01-94
		HU-A- 64529	28-01-94
		JP-A- 6179665	28-06-94
		JP-A- 6179666	28-06-94
		NO-A- 932371	03-01-94
		NZ-A- 248017	22-12-94
		US-A- 5294637	15-03-94
FR-A-2698871	10-06-94	AU-B- 5653194	04-07-94
		CA-A- 2150944	23-06-94
		CN-A- 1094720	09-11-94
		EP-A- 0673372	27-09-95
		FI-A- 952825	08-06-95
		WO-A- 9413654	23-06-94
		NO-A- 952264	08-06-95



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema internationale No  
PCT/FR 95/00735

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 6 C07D305/14 A61K31/335

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 6 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US,A,5 254 580 (SHU-HUI CHEN ET AL.) 19 Octobre 1993 ---	1-3
P,A	FR,A,2 698 871 (RHONE-POULENC) 10 Juin 1994 voir revendications -----	1-3

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*I\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

2 Octobre 1995

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

10.10.95

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tél. (+31-70) 340-2040, Tlx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Francois, J

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux nombres de familles de brevets

Dema nternationale No

PCT/FR 95/00735

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US-A-5254580	19-10-93	AU-B- 656475	02-02-95
		AU-B- 4155693	06-01-94
		CA-A- 2099211	20-07-94
		CN-A- 1082541	23-02-94
		EP-A- 0577082	05-01-94
		EP-A- 0577083	05-01-94
		HU-A- 64529	28-01-94
		JP-A- 6179665	28-06-94
		JP-A- 6179666	28-06-94
		NO-A- 932371	03-01-94
		NZ-A- 248017	22-12-94
		US-A- 5294637	15-03-94
FR-A-2698871	10-06-94	AU-B- 5653194	04-07-94
		CA-A- 2150944	23-06-94
		CN-A- 1094720	09-11-94
		EP-A- 0673372	27-09-95
		FI-A- 952825	08-06-95
		WO-A- 9413654	23-06-94
		NO-A- 952264	08-06-95

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**